

HOLOPROSENZEPHALIE
Beitrag zur Morphologie und Klinik
des Arhinenzephaliesyndroms

Gerhard Schneider

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551911_0067

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München
(Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie),
Theoretisches Institut

Direktor: Professor Dr. G. Peters

H O L O P R O S E N Z E P H A L I E

Beitrag zur Morphologie und Klinik des Arhinenzephaliesyndroms

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Gerhard Schneider

aus

München

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: ..Prof. Dr. G. Peters.....

Mitberichterstatter:

Dekan:Prof. Dr. W. Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung:29.4.1975.....



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

Einleitung	1
Kasuistik	
Fall 1	2
Fall 2	7
Fall 3	11
Fall 4	14
Fälle der Literatur	18
Klinik und Diagnostik	30
Pathogenese	34
Ätiologie	38
Nosologie	45
Zusammenfassung	49
Literaturverzeichnis	50
Abbildungen	59

Holoprosenzephalie ist eine seltene Art von Gehirnmißbildung, die in der Regel mit erheblichen Anomalien im Bereich des Gesichts einhergeht.

Beim typischen Holoprosenzephalie- bzw. Arhinenzephalie-syndrom liegen folgende Merkmale vor (Yakovlev 1959):

1. Gesichtsmißbildungen wie Hasenscharte, Lippen-, Gaumenspalte, Mikrophthalmie, Zyklopie, Ethmozephalie, Trigonozephalie.
2. Fehlen von Bulbus und Tractus olfactorius.
3. Holosphäre und Monoventrikel infolge mangelnder Trennung der Großhirnhemisphären.

Der entscheidende pathogenetische Vorgang besteht in einer Entwicklungshemmung des embryonalen Gehirns im Dreibläschenstadium, wobei die weitere Entfaltung des Vorderhirnbläschens (Prosenzephalon) blockiert wird (Yakovlev 1959, deMyer 1963). Während die Ursache der Arhinenzephalie früher völlig unbekannt war, konnte man seit Entdeckung der Chromosomenanalyse im Jahre 1960 bei mehreren Fällen von Arhinenzephalie als Ursache Chromosomenanomalien feststellen, die sich in anderen Fällen jedoch nicht nachweisen ließen.

In der vorliegenden Arbeit werden vier Fälle aus dem Beobachtungsgut des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie in München, Neuropathologische Abteilung, klinisch und morphologisch dargestellt. Unter den insgesamt 4584 Gehirnen, die in den letzten 8 Jahren untersucht wurden, konnten nur diese vier aus der genannten Mißbildungsreihe gefunden werden. An die Darstellung der eigenen Fälle schließt sich eine tabellarische Übersicht über die seit 1958 veröffentlichten Fälle an. Früher berichtete Fälle sind bereits im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Band 13,4 (Ostertag 1956) erfaßt.

Darüberhinaus wird im Zusammenhang mit den vier eigenen Fällen die Problematik von Klinik, Pathogenese, Ätiologie und Nosologie dieses seltenen Krankheitsbildes erörtert.

K A S U I S T I K

F a l l 1

Männlich, geboren am 13.6.1968, gestorben am 23.6.1968
(Abbildung 1 und 2)

Klinischer Befund: Geburtsgewicht 2350 g, Länge 47 cm, Kopfumfang 28 cm. Hochgradige Mikrozephalie, mediane Lippenpalte, platte Nase, fehlende Nasenscheidewand, starke Kopfbehaarung, kaum tastbare Fontanellen, leichte klaffende Nähte, blaugraue Hautfärbung mit reichlich Petechien am Kopf, große, wenig behaarte Ohren.

Augen: Mongoloide Lidstellung, mäßige Protrusio bulbi beidseits, brechende Medien klar, kein Kolobom. Augenhintergrund: Papillen intakt, Makulae unauffällig, Gefäßbild ohne pathologische Veränderungen.

Keine Struma, keine Lymphknoten am Hals tastbar, Lunge auskultatorisch unauffällig, Herzaktion stolpernd, Töne rein. Leib weich, Leber zwei Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, Milz nicht vergrößert. Winziger Penis, angedeutetes Skrotum, keine Testes tastbar.

Extremitäten insgesamt zu kurz, Hände und Finger plump, Füße unauffällig. Mäßige Beugekontrakturen in beiden Ellenbeugen. Muskeltonus schlaff, Sehnenreflexe nicht auslösbar.

Behandlung und Verlauf: Sonderernährung, Temperaturschwankungen zwischen 35,8 und 40 Grad, häufiges Erbrechen, wiederholt

tonisch-klonische Krampfanfälle, zunehmende Zyanose, Exitus letalis am 10. Lebenstag.

Weitere Untersuchungsbefunde: Thorax: Über die Norm vergrößerte, kugelige Herzfigur, Lungengefäßzeichnung vermehrt, Verdacht auf kardiopulmonales Syndrom. Schädel in zwei Ebenen: Nähte gegeneinander verschoben, keine intrakraniellen Verkalkungen.

Bakteriologischer und serologischer Befund: Keine pathogenen Darmkeime, Sabin-Feldmann-Test und Meinicke-Klärungsreaktion negativ, Cardiolipin-Reaktion zweifelhaft.

Zytogenetischer Befund (Abbildung 5): Deletion des kurzen Arms eines Chromosoms Nr. 18 in den Lymphozyten des peripheren Blutes.

Angaben zur Vorgeschichte: Die Mutter, die aus dem Vorderen Orient stammt, hatte schon vor 3 Jahren ein totes Kind zur Welt gebracht. Die Sektion dieses nur 1800 g schweren Kindes ergab multiple Mißbildungen am ganzen Körper, jedoch keine Gehirnmißbildungen.

Die Mutter war zum Zeitpunkt beider Konzeptionen fieberhaft erkrankt, das eine Mal an einer schweren Blasenentzündung, das andere Mal an einem unklaren Ekzem.

Eine zytogenetische Untersuchung der Mutter, die an Lymphozyten und Hautfibroblasten durchgeführt wurde, ergab keine nachweisbare Chromosomenanomalie.

Blutgruppe der Mutter: O rh negativ (ccddee), Blutgruppe des Kindes: A, Rh positiv (CcD.ee), direkter Coombstest negativ. Beim Vater war die Chromosomenanalyse ebenfalls unauffällig. Eine Spermauntersuchung ergab jedoch Oligospermie ersten Grades und herabgesetzte Zeugungsfähigkeit mit Verdacht auf Prostatitis.

Bezüglich der Entstehung der Chromosomenanomalie des Kindes hätte man zunächst an eine balancierte Translokation bei einem Elternteil denken können. Die autoradiographische Analyse der elterlichen Chromosomensätze ergab aber, daß eine derartige Translokation vermutlich nicht vorliegt. Vielmehr besteht der Verdacht, daß bei der Mutter, deren Zellen überwiegend normal waren, wie beim Kind in einzelnen Zellen ein Chromosom 18 deletiert ist. Dieser Befund könnte auch die Mißbildungen des nichtuntersuchten, erstgeborenen Kindes erklären.

Allgemeinpathologischer Befund: Neben den klinisch manifesten Veränderungen fanden sich ein Hydrops generalisatus, Fehlen der Lamina cribriformis und der Fila olfactoria, eine Aortenisthmusstenose sowie eine Hypoplasie der Mitralklappe.

Neuropathologische Untersuchung (SN 321/68):

Makroskopischer Befund (Abbildung 3): Kugelförmiges, kleines, 195 g schweres Säuglingsgehirn. Die weichen Häute sind an Konvexität und Basis, vorwiegend über den Taleingängen und entlang der Gefäße, stärker verdickt. Die pialen Arterien sind bis in die Peripherie hochgradig mit Blut gefüllt. Die basalen Hirnarterien weitgehend regelrecht angelegt, lediglich der li. Carotisstumpf geht ohne stärkeren Kaliberverlust in die A. cerebri media über. Diese teilt sich kurz danach in drei Hauptäste. Der unterste Ast, welcher die direkte Fortsetzung des Stammes darstellt, läuft vom Eingang der Sylvischen Furche zwischen der 1. und 2. Temporalwindung nach dorsal und senkt sich dort in die Tiefe. Der mittlere Ast verläuft oberhalb der 1. Temporalwindung und gibt mehrere Zweige ab. Der dritte, kleinere Ast zieht zur Inselregion. Eine A. cerebri anterior ist li. nicht zu erkennen. Re. zeigt die A. cerebri media einen regelrechten Verlauf, parallel zu ihr zieht eine großkalibrige Arterie,

die der re. A. cerebri anterior entsprechen könnte. Diese zieht an der Medianlinie geschlängelt über den ungeteilten Frontalpol und erreicht so die Konvexität. Die beiden Frontallappen sind sehr klein, wenig ausdifferenziert und nicht voneinander getrennt; sie laufen konusartig in der Mittellinie zusammen. Der gemeinsame Frontalpol liegt nur etwa 1/2 cm vor den Temporalpolen. Die Frontalwindungen sind bds. hufeisenförmig angeordnet und begrenzen rostral die Fissura interhemisphärica, welche etwa 2 cm oberhalb der Basis des Frontalpoles beginnt. Die Konvexität beider Hemisphären ist windungsarm, die Zentralfurche ist nicht mit Sicherheit zu erkennen, jedoch finden sich am Scheitelpunkt der Konvexität leichte Einkerbungen der Mantelkante, welche nach der Lokalisation der Zentralfurche entsprechen könnten. Der Sulcus parieto-occipitalis ist re. deutlicher als li. gezeichnet. Der re. Occipitallappen ist gut ausgebildet, während der li. durch einen nach seitwärts gerichteten, bogenförmigen Verlauf der Mantelkante etwas nach lateral verschoben ist. Durch diese Verlagerung entsteht so in den hinteren Anteilen der Cisterna interhemisphärica ein pyramidenförmiger cystischer Hohlraum, in dessen Tiefe ein plexusartiges Gebilde liegt. Die beiden Temporallappen erscheinen voluminös, sie sind weitgehend regelrecht ausgeprägt, nur die 1. Temporalwindung li. ist nicht vollständig entwickelt. In der Tiefe der Sylvischen Furche ist eine inselähnliche Formation zu beobachten. Die Orbitalregion ist klein und kaum differenziert, sie besteht lediglich aus einer Gewebsplatte, welche nach rostral durch eine tiefe Furche von dem davorliegenden Quervulst des gemeinsamen Frontallappens abgegrenzt ist. Der querverlaufende Windungswulst entspricht der 2. Frontalwindung, welche ebenfalls von beiden Hemisphären ohne mediane Trennung gebildet wird. Der Boden des 3. Ventrikels wölbt sich wie eine Erbse an der Basalfläche vor und trägt den zierstecknadelkopfgroßen Stumpf des Infundibulums. Zwei den Corpora mamillaria entsprechende

Vorwölbungen sind durch die Ausbuchtung des 3. Ventrikels dorsalwärts verschoben. Die Nervi olfactorii sind nicht vorhanden. Das Chiasma opticum ist eine schmale Platte, eine Trennung der beiden Nervi optici ist im chiasmanahen Bereich nicht zu erkennen. Die übrigen Hirnnerven sind normal. Kleinhirn und Hirnstamm normal konfiguriert.

Zerlegung in Frontalscheiben (Abbildung 4): Mittelständiges, symmetrisches Ventrikelsystem. Die beiden Seitenventrikel sind nicht voneinander getrennt, ihre Vorderhörner nur mangelhaft ausgebildet. Ein 3. Ventrikel ist in den oberen Teilen nicht angelegt. Die Stammganglienplatte stellt sich als zusammenhängendes wenig differenziertes Gebilde dar, in dessen unterem Abschnitt eine dünne spaltförmige Öffnung erkennbar ist. Der Aquaedukt ist regelrecht ausgebildet, durchgängig und mündet hinter der leicht eingekerbten Oberfläche der Stammganglienplatte. Die beiden Hemisphären sind in der Tiefe der Fissura interhemisphärica durch eine 1/2 cm dicke Gewebsbrücke verbunden, welche kontinuierlich in die Rinde übergeht und von grauer Farbe ist. Eine Balkenanlage ist mit bloßem Auge nicht zu erkennen, ebenso fehlen Fornices und Septum pellucidum. Der Gyrus cinguli ist links normal angelegt, re. fehlt er vollständig. Die Konsistenz des Marklagers ist deutlich erhöht. Starke Blutfülle der intracerebralen Gefäße, insbesondere im Marklager der Occipitalappen. Das Kleinhirngewebe ist von erhöhter, lederner Konsistenz, ansonsten regelrecht angelegt. Mittelhirn, Brücke und Medulla oblongata auf der Schnittfläche unauffällig.

M i k r o s k o p i s c h e r B e f u n d: Die weichen Häute sind stellenweise fibrös verdickt und zellreich. Es finden sich vor allem Ansammlungen von Histozyten und Makrophagen. Akute entzündliche Veränderungen nicht erkennbar. Die pialen Gefäße weitkalbrig, dünnwandig und stark blutgefüllt. Sie erscheinen etwas zahlreicher als normal,

Vereinzelte Inseln grauer Rindensubstanz mit oder ohne unmittelbare Verbindung mit dem darunterliegenden Cortex finden sich im Subarachnoidalraum. Einige dieser Hirnwarzen sind an der Oberfläche von einem verdickten, bindegewebigen Häutchen überzogen. Der Cortex ist meistens breit, die Nervenzellen sind stellenweise säulenartig angeordnet. Mitunter finden sich kleine Nester oder größere Anhäufungen von Keimzellen (Neuroblasten). Die Gefäße treten überall deutlich hervor und sind gestaut. Ausgedehnte stark PAS-positive Ablagerungen von Pseudokalk im Marklager bds.. Kein Hinweis auf paraventrikuläre Lagerung von Neuroblasten. Subependymär stellenweise gliöse Verdickung und Verlust der ependymären Auskleidung. Eine Platte von Rindensubstanz verbindet anstelle des Balkens die beiden Hemisphären. Kleine Rindenheterotopie im Marklager des Kleinhirns. In Höhe von Brücke und Medulla oblongata sind die Pyramidenbahnareale sehr schwächlich.

Zusammenfassung des neuropathologischen Befundes: Kleines Gehirn mit multiplen Mißbildungen: Fehlende Trennung der Frontallappen. Gemeinsamer Ventrikel. Gemeinsame Stammganglienplatte. Fehlen von Balken, Septum pellucidum und Fornices. Fehlen der Nervi olfactorii. Durch Windungsanomalie bedingte Variation der basalen Gefäße. Bindegewebige Verdickung der weichen Häute. Irregularitäten der Rindenarchitektonik. Kleinere Heterotopien im Marklager des Kleinhirns.

F a l l 2

Weiblich, geboren am 1.4.1970, gestorben am 1.7.1970.
(Abbildung 6 und 7).

Klinischer Befund: Geburtsgewicht 2680 g, Länge 51 cm, Kopfumfang 31 cm, Mikrozephalie, Lippen-, Kiefer- und Gaumen-

spalte mit Fehlen des Zwischenkiefers, abgeflachte Nase, fehlendes Nasenseptum.

Augenärztlicher Befund: Auffallend kleine Augen, Iriskolobom und partielles Aderhautkolobom rechts, links kein sicherer Anhalt für Spaltbildung. Rechts Verdacht auf Fehlen des Sehnerven, im Bereich der Lider kein Anhalt für Kolobome.

Rumpf und Extremitäten klein, aber normal konfiguriert.

Verlauf: In den drei Monaten des Klinikaufenthaltes laufend Ernährungsschwierigkeiten mit häufigem Erbrechen auf Grund einer Darmstenose. Häufige Krampfanfälle. Koterbrechen in den letzten Lebenswochen. Zunehmende Zyanose und zunehmendes Systolikum.

Weitere Untersuchungsbefunde: Röntgen - Thorax: Zunehmende Herzvergrößerung, Vitium cordis congenitum. EEG am schlafenden und am wachenden Kind: Pathologisches Schlaf- und Wach-EEG mit starker diffuser Verlangsamung über den rechten und mittleren Hirnabschnitten und multifokaler Entlastungstätigkeit.

EEG während eines Krampfanfalles: Schwer pathologischer Kurvenverlauf mit erheblicher Verlangsamung überwiegend über der rechten Hemisphäre und multifokaler Entlastungstätigkeit.

Serologischer Befund: Seroreaktionen auf Lues, Toxoplasmose und Listeriose negativ.

Zytogenetischer Befund: Unauffälliger weiblicher Chromosomensatz 46, xx.-, kein Anhalt für das Vorliegen eines Patau-syndroms, eventuelle Mosaikbildung nicht auszuschließen.

Angaben zur Vorgeschichte: Die Mutter, die bei der Geburt des Kindes 32 Jahre alt war, litt an ständigem Schwangerschaftserbrechen und nahm zunächst 30 Pfund ab. Rauchen, Alkoholgenuß und Medikamenteneinnahme wurden verneint,

ebenso Infektionskrankheiten.

Die Mutter hatte bereits 1967 ein gesundes Mädchen geboren, das 14 Tage zu früh mit einem Gewicht von 3080 g zur Welt gekommen war. Der Vater war bei der Geburt des zweiten Kindes 30 Jahre alt.

Allgemeinpathologischer Befund: Mikrozephalie, Cheilo-, Gnatho-, Palatoschisis, Aplasie des rechten Nasenbeins und des Nasenseptums. Atresie des Trikuspidul- und Pulmonalostiums, Hypoplasie der rechten Herzkammer, offenes Foramen ovale, offener Ductus arteriosus Botalli, Ektasie des Aortenbogens.

Coecum mobile, Rechtslage des Dünndarms, konnatale Stenose des Ileums mit Dilatation der oralwärts gelegenen Dünndarmschlingen. Herdpneumonie des rechten Unterlappens, irreguläre Verfettung der Leber, schmale lipoidarme Nebennierenrinden.

Neuropathologische Untersuchung (SN 307/70):

M a k r o s k o p i s c h e r B e f u n d (Abbildung 8 und 9): Formolfixiertes, 175 g schweres, kleines Säuglingsgehirn von Kugelgestalt. Die beiden Frontalpole liegen nur wenige mm vor den Temporalpolen, die Fissura interhemisphärica ist an regelrechter Stelle nur als leichte Einsenkung zu erkennen, die von den darüberziehenden zarten weichen Häuten überdeckt wird. Die Orbitalregion ist von geringer Ausdehnung. Die beiden Temporallappen sind kräftig entwickelt, die Fissura lateralis nur in ihren vorderen Abschnitten regelrecht angelegt. Die Occipitalpole unauffällig. Die Zentralfurche schneidet bds. an der Mantelkante tief ein, die Zentralwindungen selbst sind kurz und gedrunken, re. auf 3 cm, li. auf 2 cm gut erkennbar. Insgesamt gewinnt man den Eindruck eines leicht vergrößerten Windungsreliefs. Die 3 Frontalwindungen sind gut entwickelt. Trigonum und Bulbus olfactorius fehlen, die Hirnbasisarterien regelrecht angelegt, lediglich die

beiden Aa. cerebri anteriores vereinigen sich in der Mittellinie und ziehen als solitärer Gefäßstrang in der seichten Fissura interhemisphärica zur Konvexität. Das Chiasma opticum ist etwas elongiert, die beiden Nervi optici nicht mehr am Präparat vorhanden. Hypophysenstiel und Corpora mamillaria regelrecht. Kleinhirn: Makroskopisch unauffällig. Ebenso Hirnstamm und austretende Hirnnerven. Aquaedukt kreisförmig erkennbar und an regelrechter Stelle.

Zerlegung in Frontalscheiben: Die basalen Anteile der Frontallappen sind nicht voneinander getrennt. Die Rinde der Gyri cinguli geht bogenförmig ineinander über. Anstelle des Balkens erkennt man lediglich einige Kommissuren dieser Windungen. Mangelhafte Ausbildung der Vorderhörner beider Seitenventrikel. Die vorderste Spitze der Seitenventrikel findet sich auf einem Schnitt in Höhe der Corpora geniculata lateralia, sie gehen dann ziemlich unvermittelt in die stärker erweiterten Hinterhörner über. Unterhörner regelrecht angelegt. Vom dritten Ventrikel ist lediglich ein 3 mm langer Spalt in den basalen Abschnitten der gemeinsamen Stammganglien erkennbar. Zur Ausbildung eines Monoventrikels ist es nicht gekommen, da die Gewebsbrücke zwischen beiden Gyri cinguli mit der Oberseite der Stammganglienplatte verbunden ist. Die Insel ist nur in den vorderen Abschnitten entwickelt. Kleinhirnbäumchen im Bereich des Oberwurms leicht verschmälert, Kleinhirnmarklager von weißlicher Färbung und leicht erhöhter Konsistenz. Brücke und Medulla oblongata regelrecht.

M i k r o s k o p i s c h e r B e f u n d: (Abbildung 10)
Meningen sehr zellreich, aber ohne Zeichen akuter entzündlicher Veränderungen. Starke Gliaunruhe der Molekularis mit deutlicher Vermehrung astrozytärer Zellelemente. Bereits gut erkennbare Rindenschichtung der noch überwiegend unreifen Nervenzellen. Starke Kapillarisation des Marklagers. Größere Irregularität im Rindenaufbau an der Verbindungsstelle

zwischen beiden Gyri cinguli. Hochgradige Vermehrung der Astrozyten in der Stammganglienplatte. Umschriebener Nervenzellausfall im lateralen Abschnitt des Thalamus einer Seite. Neuroblastenansammlungen subependymär. Multiple Ependymbreschen. Multiple aberrierende Nervenzellen im Marklager. Geringfügige Persistenz der äußeren Körnerschicht des Kleinhirns. Auch das Kleinhirnmarklager ist sehr zellreich mit starker Vermehrung astrozytärer Elemente.

Zusammenstellung des neuropathologischen Befundes: Kleines kugelförmiges Gehirn mit multiplen Mißbildungen. Ausprägung der Vorderhörner beider Seitenventrikel und des 3. Ventrikels. Fehlen von Balken, Septum pellucidum und Fornices. Gemeinsame Stammganglienplatte. Fehlen von Tractus und Bulbus olfactorius bd.. Anlageanomalie im Bereich der Arteriae cerebri anteriores. Kleinhirnbäumchenatrophie im Oberwurm.

F a l l 3

Weiblich, geboren am 14. Mai 1966, gestorben 24 Stunden post partum.

Klinischer Befund: Geburtsgewicht 2000 g, Länge 45 cm, Kopfumfang 24 cm, Brustumfang 25 cm. Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte, Mikrozephalie, platte Nase, Fehlen der Nasenscheidewand, Nabelschnurbruch, Polydaktylie an allen Extremitäten.

Grünliche Färbung des Fruchtwassers bei Geburt, reine Herztöne, keine Atemstörung.

Angaben zur Vorgeschichte: Die Mutter hatte schon in den Jahren zwischen 1948 und 1958 fünf Kinder geboren, von denen das Jüngste, ein Mädchen verstorben ist. Die Todesursache ist unbekannt. Außerdem hatte die Mutter 1963 eine Fehlgeburt im fünften Monat. Jetzige Schwangerschaft komplikationslos.

Keine Medikamenteneinnahme. Termingerechte Geburt. Der Vater war bei der Geburt des Kindes 40 Jahre alt.

Allgemeinpathologischer Befund: Cheilo-, Gnatho-, Palatoschisis. Hochsitzender Defekt im Septum interventrikuläre, offener Ductus Botalli, offenes Foramen ovale, Hexadaktylie an allen Extremitäten, umschriebene Atresie beider Harnleiter, beidseitige Hydronephrose, Uterus bicornis, faustgroße Nabelhernie mit hämorrhagischer Infarzierung der im Bruchsack liegenden Dünn- und Dickdarmschlingen. Kein Anhalt für konnatale Lues.

Neuropathologische Untersuchung (SN 249/66):

M a k r o s k o p i s c h e r B e f u n d: Formolfixiertes, auffallend kleines Säuglingsgehirn. Die weichen Häute sind zart. Hochgradige Blutfülle der pialen Gefäße bis in ihre kleinsten Äste. Die beiden Frontalpole gehen ohne scharfe Grenze ineinander über, die Fissura interhemisphärica ist erst in mittleren Anteilen des frontalen Lappens erkennbar. Die beiden Occipitalpole von gedrungener, abgeplatteter Gestalt. Das gesamte Großhirn von verminderter Konsistenz, der Frontallappen sackartig gefaltet. Bulbus und Tractus olfactorius fehlen.

Zerlegung in Frontalscheiben: Anstelle der beiden Seitenventrikel erkennt man eine größere gemeinsame Höhle (Abb. 11). Das Septum pellucidum ist nicht ausgebildet, ein 3. Ventrikel nicht zu eruieren. Die Rinde senkt sich im Bereich der Fissura interhemisphärica leicht in die Tiefe, es ist jedoch nicht zur Ausbildung eines Balkens gekommen. In medio-basalen Regionen des Marklagers liegen mehrere, zusammenhängende und anatomisch nicht im einzelnen zu differenzierende Bezirke von grauer Substanz. Es handelt sich hierbei wohl um die gemeinsame Stammganglienplatte. Das Mittelhirn ist von ovaler Form, ein Aquaedukt nur zu vermuten. Die Brücke

ist als rundliche Scheibe vorhanden, der 4. Ventrikel scheint normal ausgebildet.

M i k r o s k o p i s c h e r B e f u n d: (Abbildung 11 und 12)
Auf einem Schnitt durch den gemeinsamen Frontallappen unregelmäßige Windungsanlage. Die Rinde selbst zeigt eine ange-deutete Schichtung, mit abschnittweise unterschiedlich starken Irregularitäten. Vor allem in den oberen Rindenschichten häufig säulenförmige Anordnung der unreifen Nervenzellen. Subkortikal zahlreiche Inseln von Neuroblasten, die stellenweise auch in dem stark verschmäligten tiefen Marklager und subependymär zu erkennen sind. Vermehrung und starke Blutfülle der Kapillaren. Schwellung der Oligodendrozyten und ödematöse Auflockerung des gesamten Hirngewebes. Der Ependymbelag des gemeinsamen Ventrikels fehlt über große Strecken. Auf einem occipital gelegten Schnitt erkennt man im Zentrum die gemeinsame Stammganglienplatte mit einer diffusen, am Randgebiet etwas dichteren Besiedlung von Nervenzellen. Einzelne anatomische Einheiten können nicht abgegrenzt werden. In der Mittellinie 2 Säulen von Ependymzellen, bei welchen es sich wohl um den rudimentären 3. Ventrikel handelt. An der Basis und an den Seiten der Stammganglienplatte findet sich ein lockeres und stark vaskularisiertes Gewebe aus Kollagenfasern, Glia- und Bindegewebszellen und einzelnen Nervenzellen. Dieses Gewebe ist stellenweise scharf gegen das angrenzende Hirngewebe abgesetzt, stellenweise finden sich aber auch Verflechtungen mit dem Hirngewebe. Auf einem noch weiter occipital gelegenen Schnitt ist der rudimentäre 3. Ventrikel durch eine lange Säule parallel liegender Ependymzellen noch besser erkennbar. Zu einer echten Spaltbildung ist es aber auch hier nicht gekommen. Dagegen erkennt man im kranialen Abschnitt des Mittelhirns ein kreisrundes, von Ependym ausgekleidetes Lumen, welches dem Aquaedukt entspricht.

Zusammenfassung des neuropathologischen Befundes: Kleines Säuglingshirn mit multiplen Mißbildungen: Fehlende Trennung der Frontallappen und der Stammganglien. Fehlende Anlage von Balken, Fornices und Septum pellucidum sowie von Bulbus und Tractus olfactorius. Zusammenfließen beider Seitenventrikel zu einer gemeinsamen größeren Höhle. Rudimentäre Anlage des 3. Ventrikels. Unreife der Rinde. Ödematöse Auflockerung des Marklagers.

F a l l 4

Weiblich, geboren am 30.11.1966, gestorben am 3.12.1966.

Klinischer Befund: Geburtsgewicht 900 g, Länge 34 cm. In der 26. Schwangerschaftswoche nach frühzeitigem Blasensprung spontane Entbindung, Zeichen allgemeiner Unreife. Asphyxie, Zyanose. Keine groben Mißbildungen.

Verlauf: Nach Einschleusen in den Inkubator künstliche Beatmung. Traubenzuckerinfusion, Penicillin- und Tacholiquin-gaben, dadurch ausreichende Belüftung der atelektatischen Lungen. Nach wiederholten Anfällen Exitus infolge allgemeiner Unreife.

Angaben zur Vorgeschichte: Die Mutter, die zur Zeit der Geburt des Kindes 30 Jahre alt war, hatte bereits vor 4 Jahren einen voll ausgetragenen gesunden Jungen geboren. Die jetzige Schwangerschaft verlief normal.

Allgemeinpathologischer Befund: Ausgedehnte primäre Atelektasen der Lunge, Zeichen allgemeiner Unreife: Zu kurze Finger- und Zehennägel, Fehlen des Ohr- und Nasenknorpels, Lanugobehaarung an Stamm und Extremitäten, offene fetale Blutwege. Kein Anhalt für Lues connata.

Neuropathologische Untersuchung (SN 209/67):

M a k r o s k o p i s c h e r B e f u n d: Die weichen Häute sind über den Frontalpolen geringgradig getrübt, sie ziehen in diesem Bereich über die Fissura interhemisphärica von einer Hemisphäre zur anderen. Die pialen Gefäße, vor allem re. fronto-temporo-parietal stark mit Blut gefüllt, eine größere Vene über dem re. Frontalpol erscheint thrombosiert. Die beiden Frontalpole sind gedrunken und sehr kurz, sie liegen nur etwa 1 cm vor den Temporalpolen. Der re. Frontalpol ist gegenüber li. etwas an Volumen vermehrt. Primär- und sekundäre Furchen gut erkennbar, die Insel völlig opercularisiert. Bulbus und Tractus olfactorius nicht vorhanden. Die beiden Optikusstümpfe stehen dicht beieinander, das Chiasma ist von länglicher Konfiguration. Hirnbasisarterien regelrecht angelegt. Das Kleinhirn von normaler Größe und Gestalt. Auf einem Mittelhirnabschnitt stellt sich der Aquaedukt in regelrechter Größe dar.

Zerlegung in Frontalscheiben: (Abbildung 13) Fehlende Trennung der Frontalpole in der Mittellinie. Die Windungen beider Hemisphären gehen hier ineinander über. Auf einem Schnitt etwas weiter occipital sind in der Mittellinie Rindenstrukturen zu erkennen. Das Marklager ist frontal li. gegenüber re. etwas verschmälert und von vermehrter Konsistenz. Die Stammganglien beider Hemisphären, deren Einzelheiten nicht genau zu differenzieren sind, bilden auf einem Schnitt in Höhe des Chiasma opticum eine gemeinsame Platte. Die Vorderhörner beider Seitenventrikel sind auf dieser Höhe noch nicht angelegt, ihre vorderste Spitze ist erst auf einem Schnitt in Höhe der Corpora mamillaria zu erkennen. Auch der 3. Ventrikel ist in seinen vorderen Abschnitten durch die fehlende Trennung der Stammganglien nicht vorhanden, er beginnt erst weiter occipital und hat hier etwa auf Höhe der Foramina Monroi Verbindung mit dem Monoventrikel, der

in seinem occipitalen Abschnitt eine stärkergradige Erweiterung aufweist. Auch die Unterhörner beider Seitenventrikel sind erweitert. Balken, Fornices und Septum pellucidum fehlen. Anstelle des Balkens zieht das Rindenband beider Gyri cinguli von einer Hemisphäre zur anderen. Kleinhirn, Brücke und Medulla oblongata regelrecht.

M i k r o s k o p i s c h e r B e f u n d: (Abbildung 14 und 15)

Auf Schnitten aus verschiedensten Höhen erkennt man entsprechend der äußeren Beschreibung die mangelnde Trennung der Frontalpole, die gemeinsame Stammganglienplatte in vorderen Abschnitten sowie das Fehlen von Balken, Fornices und Septum pellucidum. Die Rinde zeigt auf allen Schnitten über große Strecken einen regelrechten Aufbau, lediglich an den Nahtstellen, bzw. unvollständigen Teilungsstellen, vorwiegend frontal, finden sich Irregularitäten. In den Nisslpräparaten insgesamt etwas blasse Färbung der Zellelemente in Meningen, Rinde und Mark. Im Marklager sind die Astrozyten im Verhältnis zu den Oligodendrozyten vermehrt, sie sind groß, hellkernig, gelegentlich Gliasternchenbildung. Auch in der Rinde Vermehrung der großen hellkörnigen Astrozyten. Einzelne abartige Nervenzellen im tiefen Marklager. Fehlen der Riechnerven. Unter den Kommissurenfasern der zusammengewachsenen Gyri cinguli finden sich Ansammlungen von ausdifferenzierten Nervenzellen. Es handelt sich hier wohl um irreguläre Rindeneinstülpungen. Meningen weitgehend unauffällig, stellenweise leichte ödematöse Auflockerung, keine entzündlichen Infiltrate. In der gemeinsamen Stammganglienplatte sind nach Zellbild und Lage die einzelnen Kerngebiete auf verschiedenen Schnitthöhen unterschiedlich gut gegeneinander abgrenzbar. Im Kleinhirn Persistenz der äußeren Körnerschicht in geringfügigem Umfang, ansonsten regelrechter Rindenaufbau. Purkinjezellen gut erhalten und Meningen unauffällig. Piale Gefäße stärker blutgefüllt.

In Brücke und Medulla oblongata regelrechter feingeweblicher Aufbau.

Zusammenfassung des neuropathologischen Befundes: Säuglingshirn mit multiplen Mißbildungen. Unvollständige Ausbildung und Trennung der Frontalpole. Mangelhafte Ausprägung der Vorderhörner beider Seitenventrikel und der vorderen Anteile des dritten Ventrikels. Erweiterung des Monoventrikels in occipitalen Abschnitten. Gemeinsame Stammganglienplatte in vorderen Abschnitten. Fehlen von Balken, Septum pellucidum, Funiculus sowie von Bulbus und Tractus olfactorius.

Tabelle 1: Zusammenfassende Übersicht über die vier eigenen Fälle und weitere 66 Fälle der Literatur nach 1958

Ge- schlecht	Alter	Neuropathologischer Befund
Fall 1	m 10 Tg.	Mikrenzephalie. Fehlende Trennung der Frontallappen. Gemeinsamer Ventrikel. Gemeinsame Stammganglienplatte. Fehlen von Balken, S. pell. und Fornices. Fehlen der Nervi olf.. Durch Windungsanomalien bedingte Variation der basalen Gefäß- Bindegewebige Verdickung der weichen Häute. Irregularitäten. der Rindenarchitektonik. Kleinere Heterotopien im Marklager des Kleinhirns.
Fall 2	w 3 Mon.	Mikrenzephalie. Unvollständige Trennung und Ausbildung der Frontalpole. Mangelhafte Ausprägung der Vorderhörner beider Seitenventrikel und des dritten Ventrikels. Fehlen von Balken, S. pell. und Fornices. Gemeinsame Stammganglienplatte. Fehlen von Tr. und B.olf. beidseits. Anlagenanomalie im Bereich der A.cerebri ant.. Kleinhirnbäumchenatrophie im Oberwurm.
Fall 3	w 1 Tag	Mikrenzephalie. Fehlende Trennung der Frontallappen und der Stammganglien. Zusammenfließen beider Seitenventrikel zu einer gemeinsamen größeren Höhle. Rudimentäre Anlage des dritten Ventrikels. Fehlende Anlage von Balken, Fornices und S.pell., sowie von B. und Tr.olf.. Unreife der Rinde. Ödematöse Auflockerung des Marklagers
Fall 4	w 4 Tage	Normenzephalie. Fehlende Trennung der Frontalpole. Mangelhafte Entwicklung beider Frontallappen sowie der Vorderhörner beider Seitenventrikel und der vorderen Anteile des dritten Ventrikels. Erweiterung des Monoventrikels in okzipitalen Abschnitten sowie seiner Unterhörner. Gemeinsame Stammganglienplatte frontal. Fehlen von Balken, Fornices und S.pell. sowie von B. und Tr.olf.

Erklärung der Abkürzungen:

C.call.	Corpus Callosum	H.sch. Hasenschar
Hippoc.	Hippocampus	- keine Untersuchung
B. u. Tr.olf.	Bulbus und Tractus olfactorius	bzw. keine Angabe
S.pell.	Septum pellucidum	
Lam.cribr.	Lamina cribriformis	
Chr.galli	Christa galli	
N.opt.	Nervus opticus	
bilat. u. G.sp.	bilaterale Lippen- und Gaumenspalte	

Mißbildungen im Kopfbereich	Mißbildungen außerhalb des Kopfbereiches	Chromosomen- befund
Mikrozephalie, Mediane Lip- penspalte. Platte Nase. Starke Kopfbehaarung. Mon- goloide Lidstellung. Mäßi- ger Exophthalmus. Hydrops generalisatus. Fehlen der Lam.cribr. und der Fila olf.	Keine gravierenden sichtbaren Mißbildungen. Etwas zu kurze Extre- mitäten. Keine tast- baren Testes. Winziger Penis. Aortenisthmusste- nose. Hypoplasie der Mitralklappe.	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 18
Mikrozephalie. Bilaterale Lippen-, Kiefer- und Gau- menspalte. Abgeflachte Na- se bei Aplasie des Nasen- beins und Nasenseptums. Fehlen des Zwischenkiefers. Kleine Augen. Partielles Iris- und Aderhautkolobom.	Normale Ausbildung von Rumpf und Extremitä- ten, jedoch multiple innere Mißbildungen: Vitium cordis congenitum. Coecum mobile. Rechts- lage des Dünndarms. Ileumstenose. Verfet- tung der Leber. Lipoidarme Nebennieren- rinden.	46xx, nume- risch und strukturell unauffällig
Mikrozephalie. Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte. Platte Nase. Fehlende Nasenscheidewand.	Multiple Mißbildungen: Polydaktylie an allen vier Extremitäten. Vitium cordis. Atresie beider Harnleiter. Beidseitige Hydro- nephrose. Uterus bi- cornis. Faustgroße Nabelhernie.	Keine Un- tersuchung
Keine groben Mißbil- dungen	Keine Mißbildungen. (Zeichen allgemeiner Unreife: Zu kurze Finger- und Zehennä- gel. Lanugobehaarung. Offene fetale Blut- wege)	Keine Un- tersuchung

Fall-Nr.	Autor	Ge-schlecht	Alter	Neuropathologischer Befund
5	Dekaban 1958 Fall 1	w	2 Mon.	gemeinsame Ventrikelhöhe, S.pell. und Fornix fehlen, Hippoc. und Temporallappen klein. N.olf. rudimentär.
6	Dekaban 1958 Fall 2	m	3 1/2 Jahre	gem. Ventrikel, S.pell. fehlt, C.call. vorhanden, Hippoc. klein und defekt, Basalganglien normal, N.opt. sehr klein. N.olf. rudimentär.
7	Dekaban 1958 Fall 3	m	10 J. lebend	gemeinsamer Ventrikel, pellucidum fehlt. Keine Untersuchung möglich.
8	Dekaban 1958	w	9 Std.	Gyri hippocampi wie Hufeisen verschmolzen, subependymäre Heterotopien, große Germinalschicht. B.u.Tr.olf. fehlen.
9	Dekaban 1959	w	6 Tage	Ventrikel verschmolzen, Basalganglien klein, C.call. dünn, S.pell. und Fornix fehlen. B. u. Tr.olf. fehlen.
10	Yakovlev 1959 Fall 1	w	15 Std.	Holosphäre, keine Fissura interhemisphärica, genaue makro- und mikroskopische Beschreibung. B. u. Tr.olf. fehlen.
11	Yakovlev 1959 Fall 2	w	12 Std.	Holosphäre mit Monoventrikel B. u. Tr.olf. fehlen.
12	Yakovlev 1959 Fall 3	m	totgeboren	Holosphäre B. u. Tr.olf. fehlen.
13	Yakovlev 1959 Fall 4	w	totgeboren	Holosphäre B. u. Tr.olf. fehlen.
14	Yakovlev 1959 Fall 5	m	totgeboren	Holosphäre B. u. Tr.olf. fehlen.
15	Yakovlev 1959 Fall 6	w	totgeboren	Holosphäre B. u. Tr.olf. fehlen.
16	Yakovlev 1959 Fall 7	w	7 1/2 Mon.	Holosphäre B. u. Tr.olf. fehlen.
17	Yakovlev 1959 Fall 8	w	9 Mon.	Holosphäre B. u. Tr.olf. fehlen.
18	Yakovlev 1959 Fall 9	w	2 J.	Holosphäre B. u. Tr.olf. fehlen.
19	Yakovlev 1959 Fall 10	m	3 J. u. 2 Mon.	Holosphäre B. u. Tr.olf. fehlen.

Fortsetzung der Tabelle

Fall-Nr.	Mißbildungen im Kopfbereich	Mißbildungen außerhalb des Kopfbereiches	Chromosomenbefund	Besonderheiten
5	Kopfumfang normal	keine ?	-	geistig retardiert
6	-	keine ?	-	"
7	normale Größe, Augen klein	keine ?	-	"
8	bilat. Lippen- und Gaumenspalte	multipel	-	diabetische Mutter
9	Gaumenspalte	Herzdefekt	-	diabetische Mutter
10	Hasenscharte, Gaumenspalte, Mikrophthalmie	Polydaktylie, Syndaktylie	D.Trisomie	(siehe Kalulas und Rosman 1965)
11	"	"	"	
12	"	"	"	
13	"	"	"	
14	"	"	"	
15	"	"	"	
16	"	keine viszeralen Mißbildungen	"	
17	"	"	"	
18	"	wenig	-	
19	Hypotelorismus, sonst keine	keine	-	

Fall-Nr.	Autor	Geschlecht	Alter	Neuropathologischer Befund
20	Patau u.a. 1960	?	1 J. lebend	Cerebraler Defekt, sonst keine näheren Angaben.
21	Currarino u.a. 1960 Fall 1	w	3 1/2 Mon.	große Ventrikelhöhle, Aqueduct. Sylvii offen. Falx, C.call. S.pell. fehlen. N.opt. hypoplastisch Lissenzephalie. B. u. Tr.olf. fehlen.
22	" Fall 2	m	6 Tage	Hemisphären normal entwickelt, C.call. und S.pell. normal. B. u. Tr.olf. durchschnittliche Größe.
23	deMorsier 1962 Fall 1	w	totgeboren	komplette frontale Synapsis, Rhombenzephalon normal, B. u. Tr.olf. fehlen.
24	" Fall 2	w	?	komplette frontoparietale Synapsis, Dorsalcyste, Rhombenzephalon entwickelt B. u. Tr.olf. fehlen.
25	Dominok u.a. 1961 Fall 1	w	1 Std.	Monoventrikel B. u. Tr.olf. fehlen.
26	" Fall 2	w	10 Tage	Monoventrikel B. u. Tr.olf. fehlen.
27	" Fall 3	m	3 Mon.	Monoventrikel Hydrozephalie B. u. Tr.olf. fehlen.
28	Haworthu.a. 1961 Fall 1	w	3 Tage	keine Hypophyse B. u. Tr.olf. fehlen.
29	" Fall 2	w	14 Wo.	? B. u. Tr.olf. fehlen.
30	" Fall 3	?	5 Tage	Hemisphären zusammengewachsen, keine Hypophyse B. u. Tr.olf. fehlen.
31	Bühler u.a. 1962	w	4 Std.	? -
32	DeMyer u.a. 1963 Fall 1	w	6 Mon.	Holotelenzephalon, am Schädeldach angeheftet. B. u. Tr.olf. fehlen.
33	" Fall 2	w	4 1/2 Mon.	Telenzephalon, hinten angeheftet B. u. Tr.olf. fehlen.
34	DeMyer u.a. 1963 Fall 3	m	6 Mon.	Gehirn flache Scheibe vorn, Monoventrikel, dorsaler Sack, Hippocampi nicht eingerollt, Karotiden nicht geteilt. B. u. Tr.olf. fehlen.

all-r.	Mißbildungen im Kopfbereich	Mißbildungen außerhalb des Kopfbereiches	Chromosomenbefund	Besonderheiten
0	normale Größe, Hasenschar- te, Gaumenspalte, Anophth., keine Transillumination möglich	multipel	D-Trisomie	D13-15 Triso- mie
1	H.sch., G.sp.fl. Nasenbrük- ke, fehl. Philtrum, Lam. cribri. u. Chr. galli, Hypotelorismus	keine	-	Zusammenhang zwischen Arhinenzeph.
2	Mikroceph., Trigonozeph., Hypotelorismus, Nase, Gau- men, Gesicht normal	keine	-	Trigonozeph. u. orbitaler Hypo- telorismus
3	Mediane Orbita mit Rüssel, vorhanden keine Nase, kl. L.sp. oben, Atresie des re. Gehörgangs.		-	Telencephalo- synapsis (Hemis- phères céré- braux incomplé- ment séparés).
4	med. Orbita mit Rüssel, zwei sich berührende Corneae, keine Nase, keine Fontanellen	keine	-	"
5	Cyklopie, Rüssel	vorhanden	-	Kinder
6	Gaumenspalte, rüsselför- mige Oberlippe	keine	-	eines
7	med. L.G. spalte, asymmetr. Schädel	vorhanden	-	Elternpaares
8	Mikroceph. einz. Nasenöff- nung, fl. Gaumen, keine Na- senstrukturen, Hypotelo- rismus	vorhanden	Uchida: De- letion des ku. Arms von Chrom. 18	Zebozepha- lie mit
9	Mikroceph., enger Gaumen, Choanalatresie, Hypotelo- rismus	keine	-	endokriner
0	Einziges Nasenloch, Hypotelorismus	keine	-	Dysgenesie
1	Proboscis, Fehlen des Nasenskeletts, Choana- latresie	multipel	D-Trisomie	Zeboze- phalie
2	Med. L. u. Gaumenspalte Hypotelorismus, bilat. Kolobome	-	-	Holoprosen- zeph.
3	Mikroceph., med. L. u. G. sp., flache Nase, Trigonozeph., Hypotelorismus, Kolobome, Mikrophthalmie			(Klinische elektroen- zeph. und nosolog. Überlegungen)
4	vorgewölbte Fontanellen starker intrakran. Druck	vorhanden		

Fall-Nr.	Autor	Geschlecht	Alter	Neuropathologischer Befund
35	Landau u.a. 1963	m	3 Wo.	gemeinsamer Ventrikel Holosphäre Lissenzephalie, C.call. fehlt B. u. Tr.olf. fehlen
36	DeMyer 1963	w	2 Mon.	Holoprosenzephalon in vorderer Grube Dorsalcyste B.u. Tr.olf. fehlen.
37	Miller u.a. 1963	m	7 Tage	lobäre Holoprosenzephalie B. u. Tr.olf. fehlen.
38	DeMeyer u.a. 1964 Fall 1	w	8 Mon.	Gehirn füllt Schädelgrube aus B. u. Tr.olf. fehlen.
39	" u.a. 1964 Fall 2	m	18 Tage	Furchung der Frontalpole sonst gleich wie Fall vorher B. u. Tr.olf. fehlen.
40	Jongbloet u.a. 1964	m	3 1/2 Mon.	Arhinenzephalie B. u. Tr.olf. fehlen.
41	Conolly 1964	w	8 Mon.	- B. u. Tr.olf. fehlen.
42	DeMyer 1964 Fall 1	-	5 Mon.	Holotelenzephalon, alobär, frontal gelegen B. u. Tr.olf. fehlen.
43	DeMyer 1964 Fall 2	-	2 Mon.	" B. u. Tr.olf. fehlen.
44	DeMyer 1964 Fall 3	-	2 Wo.	alobäres Holoprosenzephalon frontoparietal B. u. Tr.olf. fehlen.
45	DeMyer 1964 Fall 4	-	6 Wo.	" B. u. Tr.olf. fehlen.
46	DeMyer 1964 Fall 5	-	9 J.	" B. u. Tr.olf. fehlen.
47	DeMyer 1964 Fall 6	-	4 Mon.	alob. Holoprosenzephalon rück- wärts gewandt B. u. Tr.olf. fehlen.
48	DeMyer 1964 Fall 7	-	3 Mon.	" B. u. Tr.olf. fehlen.
49	DeMyer 1964 Fall 8	-	6 Mon.	Gehirn relativ normal B. u. Tr.olf. fehlen.
50	DeMyer 1964 Fall 9	-	5 Wo.	lobäre Holoprosenzephalie Gehirn relativ normal B. u. Tr.olf. fehlen.
51	DeMyer 1964 Fall 10	-	4 Mon.	" B. u. Tr.olf. fehlen.

Fall-Nr.	Mißbildungen im Kopfbereich	Mißbildungen außerhalb des Kopfbereiches	Chromosomenbefund	Besonderheiten
35	Trigonocephalie, fehlend: Lam.cribr.,Chr.galli, Nasenbein- u. Septum, Philtrum; große med.L. u.Gaumenspalte	multipel	normal	Arhinenzephalie
36	med.L.- u.G.sp., Trigonoceph., Hypotel., flache Nase, starker Haarwuchs, Kolobom	keine	normal	familiäre alobäre Holoprosenzephalie bei Geschwistern
37	H.sch., G.sp. fliehende Stirn, flache Nase, kl. Augenhöhlen, bilat. Katarakt. Kolobome	multipel	D-Trisomie	Arhinenzephalie bei D-Trisomie
38	bilat.L.-u.G.sp., Philtrum u. Praemax.anlage hypoplastisch, Hypotelorismus	wenige	normal	vom Gesicht auf das Hirn schließen
39	bilat.L.-u.G.sp., Philtrum	multipel	keine Untersuchung	"
40	Mikroceph., G.sp., H.sch., Lam.cribr. nicht perforiert, Kolobom	multipel	D-Trisomie D/D Translok.	sporadischer Fall von D-Trisomie
41	H.-sch., G.sp., flascher Nasenrücken, Augen normal	keine	normal	alobäre Holoprosenzephalie
42	Holoprosenzephalie mit med. Lippenspalte		-	alobäre Holoprosenzephalie
43	" "		-	"
44	" "		-	"
45	" "		-	"
46	" "		-	"
47	" "		-	"
48	" "		-	"
49	?		-	"
50	Cebocephalie ?		-	lobäre Holoprosenzephalie
51	Holoprosenzephalie mit Philtrum, Praemaxilla Anlage		-	"

Fall-Nr.	Autor	Ge-schlecht	Alter	Neuropathologischer Befund
52	Marin Pallida u.a. 1964 Fall 1	w	10 Tage	Gehirn nicht zu beurteilen, da verunstaltet B. u. Tr.olf. fehlen.
53	" Fall 2	w	10 Tage	Verkürzung der Frontalpole, rund, Heterotopien, histol. normal B. u. Tr.olf. fehlen.
54	Marshall u.a. 1964	w	31 Std.	Monoventrikel, fehlend: C.call., S.pell., Tentorium, Cerebellum, Hypophyse B. u. Tr.olf. fehlen.
55	Erkmann 1965	m	1/2 Std.	Frontalpole verschmolzen, ebenso Basalganglien u. Thalami, C.call. fehlt, Arnold-Chiari, Monoventril B. u. Tr.olf. fehlen.
56	Wingelmann u.a. 1965 Fall 1	w	totge- boren	undifferenziert, hochgradiger Hydrozephalus int., Aplasie des Aquaeductus Sylvii, Arhinen- zephalie B. u. Tr.olf. fehlen.
57	" Fall 2	w	totge- boren	geringer Hydrozephalus internus, Gyri u. Sulci ausreichend model- liert. Arhinenzephalie B. u. Tr.olf. fehlen.
58	Coetsier u. Orye 1966 Fall 1	m	1 Mon.	sonst ohne makroskopisch sicht- bare Abweichungen B. u. Tr.olf. fehlen.
59	" Fall 2	m	3 Mon.	"
60	" Fall 3	w	?	Frontalpole verschmolzen, Monoventrikel, C.call. fehlt B. u. Tr.olf. fehlen.
61	Frischknecht u.a. 1965	m	24 Std.	Arhinenzephalie, Med. Furchung abnorm, Gyrus cinguli mangel- haft, G. rectus und Sulcus olf. nur im Anfangsteil, Uncus hippocampi etwas medial, Rudiment eines Bulbus olfactorius

all- r.	Mißbildungen im Kopfbereich	Mißbildungen außerhalb des Kopfbereiches	Chromosomen- befund	Besonderheiten
52	bilat.L.u.Gaumenspalte, fliehende Stirn, hypo- plastische Orbitae, anoma- le Nase, promin.Maxilla, Mikrognathie, tiefer Sitz der Ohren, Augendefekt	multipl	D-Trisomie	Histopathol. Studien zweier Fälle von D-Trisomie
53	bilaterale Lippen- u. Ge- sichtsspalte, Augendefekt	multipl	D-Trisomie	
54	Mikrozephalie, hintere En- zephalozele, Hasenscharte, bilat.G.sp., rechte Augen- höhle leer	multipl	normal	D 13-15 Tri- somesyndrom bei normalem Karyotyp
55	med.L.-G.sp., Augendefekt, Mikrozephalie	multipl	D/D Trans- lokation	"D"-Syndrom
56	Arhinie, Anophthalmie, de- formierter Kopf, Processus maxillares steil, tiefste- hende Ohren, Amnionstränge über Stirn u. Zwischenkie- fer	multipl		Atypische Arhinie mit Arhinenzepha- lie, eine Kombination mit multiplen Gesichts- u. Extrem.miß- bildungen
57	" "	"		"
58	bilat.L.u.G.sp., Mikro- gnathie, mongoloides Aus- sehen, Hypertelorismus, Kolobom	multipl	normal	A - rhin- en -
59	bilat.L.u.G.sp., Mikro- zephalie, Hyperteloris- mus, Kolobomata	multipl	Translok. D/D	ze - pha - lie
60	med.L.u.G.sp., leichte Trigonozephalie, Nasen- septum fehlt, Exophthal- mus, Hypotelorismus, Kolobom, mongoloides Aussehen	keine	normal	Klin.anat. Beitrag zur Frage gekop- pelter Miß- bildungen nach Varizel- leninfektion
61	Mikrophthalmie	multipl	-	Lenz: unwahr- scheinlich

Fall-Nr.	Autor	Ge-schlecht	Alter	Neuropathologischer Befund
62	Conen u.a.1966 Fall 1	w	28 Wo.	Arhinenzephalie, linke Kleinhirnhemisphäre klein, li. u. unterer Teil des Wurms fehlen B. u. Tr.olf. fehlen.
63	" Fall 2	w	2 Tage	Arhinenzephalie B. u. Tr.olf. fehlen
64	" Fall 3	m	3 Tage	Arhinenzephalie B. u. Tr.olf. fehlen.
65	" Fall 4	m	totge- boren	Gehirn sehr klein Arhinenzephalie B. u. Tr.olf. fehlen
66	" Fall 5	w	2 Mon.	Gehirn sehr klein, Arhinenzephalie B. u. Tr.olf. fehlen.
67	Miller u.a.1967	nicht bestimm- bar Zwitter	gleich nach Geburt gest.	Hintere Enzephalozele, N.opt. klein, vord.Teil des C.call. unvollständig, Frontal- pole verkürzt, Stamm verdreht, kein echtes Cerebellum, Allokortex vorhanden, Ventri- kel normal. B. u. Tr.olf. fehlen.
68	Hintz u.a.1968 Fall 1	w	6 Std.	keine Hypophyse, kein Septum pellucidum, Corpus call. V-förmig, N.opt. normal. B. u. Tr.olf. fehlen.
69	" Fall 2	w	10 Mon. alt lebend	- B. u. Tr.olf. fehlen.
70	Kumagaya 1969	w	8 Mon.	Frontallappen zusammen, einziger Ventrikel, Balken und Septum pell. fehlen Thal. am Boden des dritten Ventrikels, Art.cer.med. geht gleich nach innen, Hirnnerven intakt. B. u. Tr.olf. fehlen.

all- r.	Mißbildungen im Kopfbereich	Mißbildungen außerhalb des Kopfbereiches	Chromosomen- befund	Besonderheiten
2	Lippen- u. Gaumenspalte, Augendefekte	multipl	D-Trisomie	"D"-Syndrom
3	Lippen- u. Gaumenspalte, Trigonocephalie, Augendefekt	multipl	D-Trisomie	"
4	Lippen- u. Gaumenspalte, Mikrocephalie, Trigono- cephalie, Hypotelorism- us, Augendefekt	multipl	D-Trisomie	"
5	Einziges Nasenloch, Hypo- telorismus, Augendefekt	multipl	D-Trisomie	"
6	Lippen- u. Gaumenspalte, Augendefekt	multipl	D/D Trans- lokation	"
7	Mikrocephalie, Gaumen- spalte, fliehende Stirn	multipl	normal	Arhinenzepha- lie, Enzepha- lozale und 13-15 Triso- miesyndrom mit normalen Chromosomen
8	Lippen- u. Gaumenspalte, Nase, Kopf normal	multipl	-	Familiäre Holoprosenze- phalie mit endokriner Dysgenese
9	med. Lippenpalte, feh- lendes Philtrum, vorge- wölbte Stirn, flache Nase, Hypotelorismus.	kaum	normal	
0	Hypotelorismus, Stirn vorgewölbt, Chr.galli u. Lam.cribr. fehlen, Fron- talgrube klein, Fontan. vorgewölbt, Gesicht nor- mal, Nase flach, Pfeil- naht geschlossen.	keine	-	

K L I N I K U N D D I A G N O S T I K

Die Sicherung der Diagnose Holoprosenzephalie erfolgt letztlich post mortem auf Grund des neuropathologischen Befundes. Für den Kliniker ergeben sich aus den mit der Holoprosenzephalie vergesellschafteten Gesichtsmißbildungen wertvolle Hinweise zur Diagnostik.

Aus den 70 Fällen der Tabelle 1 werden nun die bei Holoprosenzephalie vorwiegend beobachteten Anomalien zusammengestellt.

Am häufigsten erwähnt werden Mißbildungen im Bereich des Kopfes:

Mediane oder bilaterale Lippen- und Gaumenspalte 50

Nasenmißbildungen 32

Mikrophthalmie und andere Augendefekte 25

Mißbildungen des knöchernen Schädels 24

Mikrozephalie 16

Hypotelorismus 14

Die auffallend häufige Koppelung von Holoprosenzephalie mit medianen Gesichtsanomalien bestätigt im wesentlichen die Ansicht deMyer's et.al. (1964), daß von diesen Anomalien auf Holoprosenzephalie geschlossen werden kann, wobei sich die einzelnen Schweregrade der Holoprosenzephalie in charakteristischer Weise im Gesicht ausdrücken sollen.

Tabelle 2: Beziehungen zwischen Gesichtsanomalien, Schweregrad der Holoprosenzephalie und klinischem Verlauf (nach deMyer et al. 1964; Zingesser 1966)

Gesichtsanomalien	Schweregrad der Gehirnmißbildung	Klinischer Verlauf
(Einteilungsprinzip der Arhinenzephalie nach Kundrat 1882)	(Einteilungsprinzip der Holoprosenzephalie nach deMyer 1963)	
1. Zyklopie: Einziges oder teilweise geteiltes Auge in einer einzigen Höhle, Arhinie, Proboszis, Mikrozephalie.	alobäre Holoprosenzephalie	letal
2. Ethmozephalie: Extremes Hypotelorismus, getrennte Augenhöhlen, Arhinie, Proboszis, Mikrozephalie.	alobäre Holoprosenzephalie	ament letal
3. Zebozephalie: Hypotelorismus, proboszisähnliche Nase, keine mittlere Lippenpalte, Mikrozephalie.	in der Regel alobäre Holoprosenzephalie	ament letal
4. Arhinenzephalie mit medianer Lippenpalte, Hypotelorismus, flache Nase, Mikrozephalie, Trigonozephalie.	meist alobäre Holoprosenzephalie	ament letal
5. Arhinenzephalie mit bilateraler Lippenpalte, mediane Philtrum-Prämaxilalanlage, Hypotelorismus, Mikrozephalie, Trigonozephalie.	semilobäre oder lobäre Holoprosenzephalie	ament, einige überleben das Kindesalter eunuchoid

Hypotelorismus, d.h. verminderter Abstand der Augen bzw. der Augenhöhlen voneinander, findet sich sehr häufig mit Holoprosenzephalie vergesellschaftet. Currarino und Silvermann (1960) machten diesbezügliche Untersuchungen, indem sie bei 250 normalen Kindern mit Hilfe von Röntgenaufnahmen den Augenabstand maßen. Als sie ihre Ergebnisse mit dem Augenabstand arhinenzephaler Kinder verglichen, ergab sich bei diesen ein mehr oder weniger deutlich ausgeprägter Hypotelorismus. Sie fanden keinen Fall von Hypotelorismus, der nicht in Verbindung mit Arhinenzephalie oder Trigonozephalie stand. Daher sollte das Vorliegen eines orbitalen Hypotelorismus und einer Trigonozephalie immer den Verdacht auf eine Mißbildung des Riech- und Vorderhirns erwecken, besonders wenn noch andere Gesichtsmißbildungen damit gekoppelt sind.

Als weitere Mißbildungen, außerhalb des Kopfbereiches, kommen vor allem folgende vor (entnommen aus Tabelle 1): Polydaktylie, Syndaktylie, abdominelle Mißbildungen, mangelhaft angelegtes Endokrinium, einzige durchgehende Palmarfalte, Kapillarrhämangiome, nicht näher bezeichnete multiple Mißbildungen.

In der Mehrzahl der Fälle (aus Tabelle 1) traten folgende funktionelle Störungen auf: Anfälle und Konvulsionen, Saug-schwierigkeiten, Poikilothermie, unregelmäßiger Atemrhythmus, Apnoe, Steifigkeit und Hypotonie der Muskulatur, Schwäche des Geruchssinns, Störungen in der psychomotorischen Entwicklung.

Bei Patienten mit Holoprosenzephalie, die die Säuglingszeit überlebten, wurden häufig geistige Defekte (Dekaban 1958), sowie ein Mangel an differenzierten Emotionen (Yakovlev 1959) beobachtet. Leichtere Fälle von Holoprosenzephalie mit längerer Überlebenszeit haben Gauthier (1960), de Morsier (1954) und Nowakowski (1959) beschrieben. Außerdem berichten de Morsier und Gauthier (1960) über die bekannte, familiär auftretende Verbindung von Anosmie (Arhinenzephalie) und

Eunuchoidismus unter der Bezeichnung "Dysplasie olfactogenitale".

In der Familienanamnese und im Alter der Mütter zeigen sich bei einem Teil der 70 Fälle von Tabelle 1 Auffälligkeiten, ein großer Teil der Anamnesen war jedoch normal.

Anamnestiche Besonderheiten (bei 34 Fällen von 70 wurden Angaben gemacht):

Unauffällige Anamnese 14	Schwere Schwangerschaft 3
Frühgeburt 4	Geistesschwache Mutter 2
Diabetes der Mutter 4	Psychisches Trauma der Mutter 1
Mißgebildete und gestorbene Geschwister 4	im sechsten Monat 1
	Syphilis der Mutter 1

Das Alter der Mütter (in 21 Fällen angegeben) lag in drei Fällen unter 20 Jahren, in 10 zwischen 20 und 30, in 5 zwischen 30 und 40 und in 3 Fällen über 40. Das Durchschnittsalter betrug etwa 30 Jahre.

Für die klinische Diagnostik des Krankheitsbildes der Arhinenzephalie können Elektroenzephalographie, Angiographie und Pneumenzephalographie aufschlußreiche Ergebnisse liefern. Da das alobäre holoprosenzephalale Gehirn den Schädelraum nicht völlig ausfüllt und daher in eine größere Menge von Liquor eingebettet ist, ergibt sich ein pathologisches EEG, das einerseits von der Lokalisation des Gehirns in der Schädelhöhle und andererseits von der Ausdehnung des Liquors abhängt. Nach Ansicht deMyer's (1964) ist das EEG zur Diagnostik der Holoprosenzephalie zwar nützlich, aber trotzdem entbehrlich, da es kein einheitliches Muster für diese Fehlbildung gibt. Die Holoprosenzephalie muß vor allem klinisch und röntgenologisch diagnostiziert werden.

Angiographie und Pneumenzephalographie bringen bei alobärer Holoprosenzephalie charakteristische Ergebnisse. Wissen et al. (1965) und Zingesser et al. (1966) führten beide

Methoden durch. Die Ventrikulographie zeigte ein untertassen-ähnliches, monoventrikuläres Gehirn, das nur im vordersten Abschnitt der Schädelhöhle lag. Das Dach des Monoventrikels buchtete sich zu einem dorsalen Sack aus, der den größten Teil des intrakraniellen Raums einnahm. Die Angiographie zeigte die fehlende Trennung der Karotiden in Media- und Anterioräste.

P A T H O G E N E S E

Das Verständnis der Pathogenese der Holoprosenzephalie setzt einen Einblick in die normale Entwicklung des Gehirns voraus. In der vierten Embryonalwoche wächst der Embryo von fünf mm auf acht mm heran. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der Größenzunahme des Gehirns. Aus den mächtig angelegten Hirnplatten entsteht in kürzester Zeit das Drei-Bläschen-Stadium des primitiven Hirns, nämlich das Vorder-, Mittel- und Rautenhirnbläschen. Aus dem Vorderhirnbläschen bilden sich die paarigen Endhirn- und Zwischenhirnbläschen (später Prosenzephalon). Das Mittelhirnbläschen (später Mesenzephalon) bleibt bestehen und aus dem Rautenhirnbläschen entwickeln sich das Metenzephalon und das Myelenzephalon (später Rhombenzephalon). Die Einteilung des Gehirns in Prosenzephalon, Mesenzephalon und Rhombenzephalon ist nicht funktionell zu verstehen, sondern stellt lediglich die morphologische Gliederung dar, welche bei der Entwicklung des Gehirns zu beobachten ist. Während der Organogenese des ZNS können verschiedene Störungsmöglichkeiten auftreten. Eine Störung bei der Migration der Neuroblasten führt zu Heterotopien, die Störung in der Verschmelzung der Neuralplatte zum Neuralrohr erzeugt Dysraphien und das Ausbleiben der Furchung des Vorderhirns läßt Mißbildungen der Zyklopie-Arhinenzephalie-Gruppe entstehen.

Tabelle 3: Normale tektogenetische Prozesse bei der Umwandlung des ungeteilten Vorderhirnbläschens in die paarigen Großhirnhemisphären (nach deMyer 1963)

1. Ausstülpung der Riechbläschen aus dem Telenzephalon
2. Vorwachsen der Frontalpole
3. Mediane Furchung des Telenzephalon in zwei symmetrische Hälften durch Ausbildung der Fissura interhemisphärica
4. Mediane Furchung der Thalami und Ausbildung der Wände des dritten Ventrikels
5. Obliteration der kolobomatösen Defekte der Augen
6. Drehung der Hippocampi nach hinten, unten und vorne um die Querachse des Hirns in die Temporallappen
7. Bildung der Commissura hippocampi und des Corpus callosum über den Fornices; damit vergesellschaftet die vollständige Ausbildung des Septum pellucidum.

Unter Rhinenzephalon erfaßte man früher nur Bulbus und Tractus olfactorius (Kundrat 1882). Heute rechnen wir zum Rhinenzephalon auch die Bestandteile des Allokortex, wobei etwa ein zwölftel der Hirnoberfläche den Rindenbezirken des Riechhirns angehört wie: Area olfactoria, Lobus olfactorius, Gyrus subcallosus, Induseum griseum, Gyrus dentatus, Gyrus fasciolaris, das Grau des Hippokampus und der der Fissura hippocampi benachbarte Rindenanteil des Gyrus parahippocampalis. Yakovlev (1959) stellte die Frage, welche Teile des Cortex bei den holoprosenzephalen Gehirnen fehlen. Aus diesem Grund studierte er den pathoarchitektonischen Aufbau von zehn Gehirnen mit dieser Fehlbildung. Neun davon hatten die Form einer Scheibe, das zehnte war etwas besser entwickelt und zeigte eine rundliche Form. Die Felder, die zum Allocortex bzw. zum Rhinenzephalon im weiteren Sinn zu rechnen sind,

waren stets vorhanden und gut ausdifferenziert. Es fehlte jedoch in allen Fällen der supralimbische Lappen, also jener Teil des Gehirns, - auch Ektokortex genannt - der beim normalen menschlichen Gehirn stets zu finden, bei den niederen Säugetieren aber noch nicht entwickelt ist. Yakovlev schloß daraus, daß es sich bei der Arhinenzephalie um eine Hemmung in der Entwicklung des Gehirns handelt, welche sich auch im Ausbleiben der Teilung des vorderen Telenzephalon in zwei Hemisphären und im Ausbleiben der Ausstülpung von Riechknospen manifestiert. Der Schweregrad der Mißbildung hängt vom Zeitpunkt der Störung der embryonalen Entwicklung ab, d.h. vom teratogenetischen Terminationspunkt. Je früher diese Hemmung auftritt, umso schwerer ist die daraus resultierende Mißbildung. Das Spektrum reicht von der Zyklopie bis zur Agenesie des Corpus callosum als leichtester Form. Die teratogenetische Terminationsperiode liegt für die Zyklopie-Arhinenzephalie mit allen Übergängen an der Grenze der Umbildung vom Drei- zum Fünf-Hirnbälchen-Stadium (Ostertag 1956). Diese Fehlbildung, kombiniert mit medianer Lippenpalte, wird am häufigsten beobachtet.

Auf Grund von vorausgehenden, vergleichenden entwicklungsphysiologischen Untersuchungen ist Degenhard (1964) geneigt, einen wesentlich früheren Zeitpunkt für den Beginn der speziellen Entwicklungsentgleisungen im Stadium determinativer Vorgänge des Kopffortsatzgebietes und des überlagernden kompetenten Ektoderms anzunehmen und hält deshalb eine frühere teratogenetische Terminationsperiode für wahrscheinlich: "Bei den sogenannten reinen Arhinenzephalien ist an eine Schädigung des prosenzephalen Kopfanlagegebietes nach erfolgter Induktion und Determination des Zwischenaugengebietes im präsumptiven Neuroektoderm zu denken." Marburg (1948) sieht die Entstehung von Zyklopie, Arhinenzephalie und Balkendefekt in fehlerhaftem Zusammenwachsen der beiden Blastulalippen oder fehlerhaftem Schluß des vorderen Neuroporus.

Die teratogenetische Terminationsperiode schwankt nach Marburg zwischen den ersten embryonalen Lebenstagen und der dritten Embryonalwoche, liegt aber in jedem Fall vor dem Schluß des vorderen Neuroporus. Das Problem der formalen und kausalen Genese der Mißbildung liegt vor allem in der Frage, ob das primäre oder erst das Differenzierungsstadium betroffen sind (Ostertag), d.h. ob eine Beeinträchtigung der früh-embryonalen Gestaltungsbewegung vorliegt (Töndury 1939) oder ob vorzugsweise die, auch von der Topogenese abhängigen, induktiven Differenzierungs- und Wachstumsvorgänge betroffen sind. Auf die Mißbildungsreihe der Zyklopie, Arhinenzephalie, Otozephalie angewandt, besagt dies, daß offensichtlich nicht so sehr das induktive Geschehen, sondern vielmehr topogenetisch abhängige Vorgänge gestört werden (Ostertag 1956). So führt die Verklebung der Urmundlippen mit Störung der Unterlagerungs- und Gestaltungsvorgänge zu fehlerhafter Neuration und Desorganisation des besonders empfindlichen Prächordalgewebes (Politzer 1930). Diese Empfindlichkeit der Differenzierungs- und Bildungsvorgänge im apikalen Kopfgebiet wird unter anderem von Töndury (1939), J.v. Gruber (1948) und Lehmann (1955) betont.

Im prächoralen, unsegmentierten Gebiet sind die topogenetischen Verhältnisse von ausschlaggebender Bedeutung. Eine Schädigung dieser Blasteme muß sich bei der engen räumlichen Nachbarschaft dieser Gebilde zwangsläufig auch auf die Derivate der benachbarten Blasteme auswirken. Nach Schwalbe und Josephy (1913) liegt der Zyklopie eine Verbildung des primären Vorderhirnbläschens zugrunde, während die Arhinenzephalie eine Fehlbildung des sekundären, bereits zu Tel- und Diencephalon differenzierten Prosenzephalons ist. Während die Störung bei den verschiedenen Formen der Zyklopie-Arhinenzephalie zwar grundsätzlich die gleiche Lokalisation betrifft, jedoch in zeitlich dicht beieinander gelegenen Stadien angreift (Phasenspezifität), trifft sie bei der

Otozephalie eine nachgeordnete Region, nämlich den ersten Schlundbogen, der keine Induktionswirkung mehr auf die Gehirnentwicklung hat. Dies mag die normale Entwicklung des Gehirns beim Vorliegen einer Otozephalie erklären. Die phasenspezifische Störung ist für die verschiedenen Schweregrade der Zyklopie-Arhinenzephalie verantwortlich, bei der neben der Manifestation des Induktionsschadens am Vorderhirn auch diejenige des primär geschädigten, induzierenden Blastems (Schädelbasis- und Gesichtsschädelmißbildungen) imponiert. Mit der fortschreitenden Differenzierung zum Fünf-Hirnbälchen-Stadium erlischt zunehmend die induktive Beeinflussbarkeit der neuralen Blasteme und die Schädigung wirkt sich nunmehr in morphogenetisch aktiven Blastemen, aber nicht oder nur gering in den Blastemen einer histogenetischen Phase aus, in der bereits selbstorganisatorische Tendenzen wirksam sind.

Ä T I O L O G I E

Die Ursache der Arhinenzephalie war bis vor kurzem völlig unbekannt. Sie ist auch heute noch nicht in allen Fällen geklärt. Zur Diskussion stehen eine Reihe von exogenen und endogenen Noxen, die ganz allgemein eine Mißbildung auslösen können, deren Nachweis aber morphologisch nicht möglich ist. Es sind vor allem folgende Noxen in Betracht zu ziehen:

1. Hypoxie
2. Infektionen z.B. Viren: Varicellen, Speicheldrüsenvirus, Rubeolen, Poliomyelitis, Herpes, Hepatitis epidemica.
Bakterien: Toxoplasmose, Lues, Listeriose usw.
3. Toxische Noxen: Medikamente in der Schwangerschaft, Kyemopathia diabetica in 3-12%
4. Physikalisch-mechanische Noxen: Röntgen-, Radiumstrahlen, räumliche Beengung im Uterus, Druckeinwirkung, Amnionstränge.

Es gelang, in einer Reihe von Tierexperimenten neben anderen Fehlbildungen auch solche des Nervensystems vom Typ der Holoprosenzephalie zu erzeugen. Hicks (1953) konnte durch Hypoxie und andere Noxen bei einem kleinen Teil der Nachkommen seiner Versuchstiere kongentiale Fehlbildungen hervorrufen. Gowen und Geller (1960) beschrieben den pathologischen Effekt vorgeburtlicher Röntgenbestrahlung auf das Zentralnervensystem bei Ratten. DeMyer (1964) machte Versuche mit dem zytostatischen Vincaalkaloid Vinblastin. Eine einzige Injektion mit einer Dosis von 0.025 mg, schwangeren Ratten intramuskulär gegeben, führte bei der Mehrzahl der Nachkommen zu Gehirn- und Gesichtsmißbildungen sowie zum Absterben der Feten. Einige junge Ratten zeigten Holoprosenzephalie, fehlende Bulbi olfactorii, Anophthalmie mit Proboszis. Binns et al. (1962) konnte bei Lämmern, deren Mütter schafen sie die Pflanze Veratrum californicum zu fressen gaben, zyklopenähnliche Mißbildungen erzeugen, die immer mit Holoprosenzephalie vergesellschaftet waren.

Als mögliche Ursache der Arhinenzephalie beim Menschen sieht Kumagaya (1969) die Hormontherapie, die die Mutter des von ihm beschriebenen Kindes erhielt. Frischknecht und Hegner (1965) führen die Mißbildungen bei einem einen Tag alt gewordenen Neugeborenen (Arhinenzephalie, Mikrophthalmie, Fallot'sche Pentalogie, Dolichokolon) auf eine Varizelleninfektion zurück, die die Mutter in der Schwangerschaft durchgemacht hatte. Lenz (Humangenetik 1967) hält diese allerdings für unwahrscheinlich, da Mißbildungen dieser und ähnlicher Art als Folge einer Virusembryopathie unbekannt seien. Dekaban (1958, 1959) beobachtet das Vorkommen von Arhinenzephalie bei Kindern diabetischer Mütter. Über den Zusammenhang von mütterlichem Diabetes und kindlichen Mißbildungen schreibt Dekaban: "In dem Stadium, in dem die Mißbildung auftritt, also zwischen dem 20. und 36. Tag des embryonalen Lebens, hängt der Embryo völlig von Nahrungsan-

gebot und Sauerstoffübertragung der Mutter ab, wobei drei belastende Faktoren bei mütterlichem Diabetes zu erwägen sind: 1. Toxische Konzentration von Ketonkörpern im embryonalen Kreislauf 2. Hypoglykämie, deren teratogene Wirkung experimentell erwiesen ist 3. Schwankungen im Hormonhaushalt der Mutter."

Mütterliche Toxoplasmose als Ursache für Arhinenzephalie beim Kind wird von Köhn (1952) erwähnt.

Kingsley, Bishop et al. (1964) berichten von einem seltenen Fall mit holoprosenzephaler Fehlbildung. Das Kind hatte einen normalen Karotyp und keine extrakraniellen Mißbildungen. Im Urin wurden mittels eines Aminosäurechromatogramms erhöhte Prolin- und Hydroxyprolinwerte gefunden. Es kann allerdings nicht entschieden werden, ob dieser Befund in kausalem Zusammenhang mit der Arhinenzephalie und den sie begleitenden Gesichtsmißbildungen steht. Dazu müßten noch weitere Fälle dieser Art beobachtet werden. Im Jahre 1960 wurde erstmals die Chromosomenanalyse durch Autoradiographie in der Untersuchung von mißgebildeten Kindern angewandt. Patau (1960) fand mit Hilfe dieser neuen Methode bei einem einjährigen Kind einen Chromosomensatz von 47 Chromosomen, der durch die Trisomie eines akrozentrischen D-Chromosoms bedingt war. Das betroffene Kind hatte außer der holoprosenzephalen Gehirnmißbildung noch multiple Fehlbildungen wie Hasenscharte, Gaumenspalte, Polydaktylie, Herzvitium, Kapillärhämangiome und Vierfingerfurchen. Bei Zusammentreffen dieser Mißbildungen spricht man von einem D-Trisomie oder Patau-Syndrom.

Die allgemeinen Kennzeichen des D1-Trisomiesyndroms sind folgende (Lenz, Medizinische Genetik 1970):

Häufigkeit 1: 7600 bis 9000, 50% Letalität bis Ende des 1. Lebensmonats, durchschnittliches Geburtsgewicht 2600 g.

Äußere Mißbildungen: Mikrophthalmie, Kolobom, deformierte Ohrmuscheln, Kopfhautdefekt, kapillare Hämangiome, Lippen-, Kiefer-Gaumenspalte, Hexadaktylie an Kleinfinger und Kleinzehenseite, schmale, stark quergewölbte Fingernägel, Kryptorchismus. Innere Mißbildungen: Arhinenzephalie, Holopro-

senzephalie, Hypoplasie des Kleinhirnwurms, Herzfehler, polyzystische Nieren, Uterus bicornis.

Funktionelle Symptome: Taubheit, Krämpfe, Hypotonie der Muskulatur, verzögerte psychische Entwicklung.

Dermatoglyphen: Auf den Fingerbeeren gehäuft radiale Schleifen (besonders am Daumen) und Bogenmuster. Distaler Hohlhandtriradius. S-Muster oder tibiale Schleife der Großzehen-
gegend. Bühler et al. (1962) beschreiben ein weibliches Neugeborenes mit Zebozephalie und weiteren multiplen Mißbildungen des Gehirns, der Herzens und der Extremitäten, dessen gesunde Mutter 41 Jahre alt war. In Fibroblastenkulturen ließ sich beim Kind eine Trisomie 13-15 feststellen, die möglicherweise während der Reifeteilungen der mütterlichen oder väterlichen Geschlechtszellen zustande kam.

Miller et al. (1963) berichten von einem Fall mit Arhinenzephalie und multiplen Mißbildungen, bei dem sich eine D-Trisomie feststellen ließ, und stützen damit die Annahme, daß D-Trisomie ein wichtiger kausaler Faktor der Arhinenzephalie ist. Kakulas und Rosman (1965) untersuchten acht der von Yakovlev (1959) beschriebenen Fälle auf Chromosomenzahl und -struktur. Dabei ergab sich, daß alle acht Fälle eine D-Trisomie aufwiesen. Fast alle hatten auch die dafür typischen extrakraniellen Mißbildungen.

Marin und Pallida (1964) berichten über anatomische und histopathologische Studien bei zwei Fällen von D-Trisomie mit Arhinenzephalie. Bei beiden Neugeborenen fehlten Bulbus und Tractus olfactorius; in einem Fall lag eine Verkürzung der Frontalpole vor, während im anderen Fall das Gehirn stärker fehlgebildet war. Beide Kinder zeigten zahlreiche weitere typische Defekte. Die Autoren meinen, daß das überschüssige Chromosomenmaterial die Ursache für die vielfältigen Doppelungen und das überschüssige Gewebe (Nieren, Finger, Zehen, Abkömmlinge des Müller'schen Gangs, überschüssige Leberlappen,

Pankreas, Lunge) sei. Die Mütter waren jeweils 26 und 29 Jahre alt.

Conen u.a. (1966) erwähnen fünf Kinder mit Chromosomenanomalien, von denen vier eine D-Trisomie in freier Form und eines eine D-Trisomie in translozierter Form hatten. Die Mißbildungen der Kinder waren von typischer Art, jedoch etwas schwerer als gewöhnlich. Zwischen den beiden Formen der Anomalie bestand kein wesentlicher Unterschied.

Den ersten Fall einer sporadischen D/D Translokation mit Trisomie D1 beschrieben Jongbloet u.a. (1964). Auch hier bestand vom klinischen Standpunkt aus kein Unterschied zur bekannten D1-Trisomie.

Erkman u.a. (1965) führten drei weitere Fälle eines D-Trisomiesyndroms mit D/D-Translokation auf. Das relativ junge Alter der Mütter (19,23,27) stand im Gegensatz zum normalerweise höheren Alter der Mütter beim gewöhnlichen D-Trisomiesyndrom. Alle Kinder waren außerdem männlich, während beim "D-Syndrom" mit freier Trisomie das weibliche Geschlecht überwiegt. Die Chromosomen der Eltern waren normal. Beim ersten Kind konnte Arhinenzephalie als schwere und ungewöhnliche Mißbildung des Gehirns nachgewiesen werden.

Ebenso liegt beim zweiten Fall der drei Fälle von Coetsier und Orye (1966) eine D/D-Translokation vor, die mit allen Merkmalen des "D-Syndroms" einhergeht.

Als seltene Ursache von Arhinenzephalie, verbunden mit sonstigen schweren Mißbildungen, kennt man die Deletion des kurzen Arms von Chromosom 18. Uchida u.a. (1965) greifen nochmals einen Fall auf, der von Haworth u.a. (1961) fälschlicherweise als chromosomal normal bezeichnet worden war. Es handelte sich um ein zebozephales Kind mit endokriner Dysgenesie, das kurz nach der Geburt gestorben war. Die Mutter, geistig retardiert und mit Alopecia Congenita behaftet, zeigte einen Mosaizismus für die Deletion des kurzen Arms von Chromosom 18.

Das zweite Kind glich der Mutter im Phänotyp. Man vermutet, daß ein rezessives Gen für Arhinenzephalie und vielleicht auch für Alopecia Congenita im kurzen Arm von Chromosom 18 liegt. Bei der Deletion dieses kurzen Arms handelt es sich um ein sehr seltenes Vorkommnis, wobei das Spektrum der daraus resultierenden Mißbildungen außerordentlich weit ist. So können z.B. der Herzfehler oder die Gaumenspalte fehlen, während das Hirn mißgestaltet sein kann und insbesondere manchmal das Riechhirn fehlt. Geistige Defekte sind dabei häufig. Faint und Lewis (1964) fanden bei einem Zyklopen mit Holoprosenzephalie im Karyotyp die Deletion des kurzen Arms von Chromosom 18. Weitere Fälle dieser Art wurden von Uchida (siehe oben) und von Nitowsky u.a. (1966) veröffentlicht. Von Summit (1964) und van Dyke u.a. (1964) wurde die Deletion des kurzen Arms von Chromosom 18 ohne Arhinenzephalie beobachtet.

Weiterhin gibt es eine große Zahl von Fällen mit Arhinenzephalie, bei denen die Chromosomen sowohl der Zahl als auch der Struktur nach normal sind. DeMyer (1963) berichtete über zwei Schwestern mit familiärer alobärer Holoprosenzephalie und mittlerer Lippen- und Gaumenspalte. Eine der beiden Schwestern - nur bei ihr wurde eine Chromosomenanalyse gemacht - hatte 46 normale Chromosomen. Ein weiterer von deMyer berichteter Fall mit Zebozephalie ohne extrakranielle Mißbildung zeigte ebenfalls einen normalen Chromosomensatz, während die beschriebenen Fälle mit D-Trisomie vielfältige extrakranielle Mißbildungen aufwiesen, vor allem Polydaktylie.

Kingsley Bishop u.a. (1964) berichten, ähnlich wie deMyer, über einen Fall von Holoprosenzephalie ohne extrakranielle Mißbildungen mit normalen Chromosomensatz. Der zweite Fall von Hintz (1968), mit endokriner Dysgenese, zeigte ebenfalls einen normalen Chromosomensatz und keine extrakraniellen Mißbildungen, abgesehen von einer durchgehenden Palmarfalte.

In manchen Fällen liegt der Sachverhalt jedoch anders. Die Fälle, die von Landau et al. (1963), Marshall et al. (1964), Coetsier et al. (1966, Fall 1) und Miller et al. (1967) beschrieben wurden, hatten zwar einen normalen Karyotypus, aber ganz erhebliche extrakranielle Mißbildungen. Man spricht hier von Phänokopien, über deren Ursache wenig bekannt ist.

Tabelle 4: Übersicht über die Chromosomenbefunde bei den insgesamt 34 zytogenetisch untersuchten Fällen aus Tabelle 1

D-Trisomie in freier Form: 18

D-Trisomie in translozierter Form: 4

Deletion des kurzen Arms von Chromosom 18 : 2

Normaler Befund: 10

Offensichtlich tritt die Holoprosenzephalie sowohl auf Grund von Chromosomenaberrationen als auch ohne Chromosomenveränderungen auf. Bei den Aberrationen handelt es sich vorwiegend um eine D-Trisomie in freier oder translozierter Form oder, seltener, um eine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 18. Im Fall der genannten Chromosomenaberrationen kommen fast immer zusätzlich zur Holoprosenzephalie multiple extrakranielle Mißbildungen vor, so daß man von einem Mißbildungssyndrom spricht. Sind die Chromosomen normal, so kommen bei bestehender Holoprosenzephalie selten extrakranielle Mißbildungen vor. Daneben gibt es noch Phänokopien, d.h. solche Fälle, die ein D-Trisomie-Syndrom aufweisen und einen normalen Chromosomenbefund zeigen. Es scheint, daß abnorme Dermatoglyphen, die bei den Phänokopien meist fehlen, für die D-Trisomie bezeichnender sind als die anderen Mißbildungen (Marshall u.a. 1964).

In Fall 1 und 2 der von uns dargestellten Fälle wurde eine

zytogenetische Untersuchung vorgenommen, in Fall 3 und 4 dagegen nicht. Die autoradiographische Analyse ergab in Fall 1 den sehr seltenen Befund einer Deletion des kurzen Arms von Chromosom 18. Bei Fall 2, mit einem normalen weiblichen Chromosomensatz und multiplen Mißbildungen, handelt es sich um eine Phänokopie.

N O S O L O G I E

Der Ausdruck "Arhinenzephalie" (Kundrat 1882) bezeichnet nur ein Symptom der Mißbildung, erfaßt jedoch nicht den wesentlichen nosologischen Faktor. Denn nicht der Mangel von Bulbus und Tractus olfactorius, sondern eine Entwicklungshemmung des embryonalen Vorderhirnbläschens, d.h. die Tendenz des Prosencephalon, eine Holosphäre zu bleiben, sind entscheidend.

DeMyer et al. (1963) schlugen daher den Ausdruck "Holosprosenzephalie" vor, der heute allgemein anerkannt ist.

Schon im Jahre 1882 hatte Kundrat in seiner Schrift "Die Arhinenzephalie als typische Art von Mißbildung" den Versuch unternommen, dieses Mißbildungssyndrom in eine teratologische Reihe einzuteilen. Als Kriterien seiner Einteilung nahm er die Gesichtsanomalien, die er nach dem Schweregrad so anordnete: Zyklopie, Ethmozephalie, Zebozephalie, Arhinenzephalie mit medianer Lippenspalte, mit lateraler Lippenspalte, mit Trigonozephalie, mit Agenesie des Corpus callosum.

Gehirne mit Agenesie des Corpus callosum kann man mit Kundrat teilweise der Holoprosenzephalie zuordnen (Unterharnscheidt 1969), vor allem natürlich jene, die mit einer Aplasie von Bulbus und Tractus olfactorius oder mit einem ungeteilten frontalen Neokortex kombiniert sind. Im letzteren Fall können sogar Bulbus und Tractus olfactorius vorhanden sein (Dietrich 1952).

Eine etwas andere Einteilung der Arhinenzephalie gibt de Morsier (1954, 1961) an. Er benennt die Obergruppe der entsprechenden Mißbildungen als "Dysrhapies cranioencephaliques" und ordnet diesen neben der "Agenesie des lobes olfactifs (Telencephaloschisis lateral) et des commissures calleuses antérieur (telencephaloschisis median)" die "Telencephalopsynapsis, Hémisphères incomplètement séparés" unter. Letzteres bedeutet soviel wie Holoprosenzephalie.

Im Folgenden sollen in Anlehnung an deMyer et al. (1963) die Besonderheiten der verschiedenen Holoprosenzephalieformen - alobäre, semilobäre, lobäre Holoprosenzephalie - zusammengefaßt werden.

1. Alobäre Holoprosenzephalie: Das Gehirn ist klein, monoven-trikulär, nicht in Lappen oder Hemisphären geteilt. Das Dach des Ventrikels ist eine dünne Membran, die sich nach dorsal zu einer Zyste ausbuchen kann. Bulbus und Tractus olfactorius fehlen immer. Das Corpus callosum ist nicht als eigenes Bündel zu erkennen, einige Fasern können die Mittellinie kreuzen. Fazionasale Mißbildungen sind immer vorhanden wie: Orbitaler Hypotelorismus, Fehlen des Nasenseptums, mittlere, bilaterale oder monolaterale Lippen- und Gaumenspalte, Mikrophthalmie oder Anophthalmie, Mikrognathie, häufig Trigonozephalie und Arhinie, mit oder ohne Proboszis. Der Hypotelorismus ist konstant, die anderen Anomalien liegen in verschiedenen Graden und Kombinationen vor (Ernst, Zitiert nach Currarino und Silvermann 1960)

Keiner dieser Patienten überlebte die Kindheit, alle sind schwachsinnig.

Die Diagnose kann auf Grund der Gesichtsmißbildungen gestellt werden.

2. Semilobäre Holoprosenzephalie: Das Gehirn ist insgesamt zu klein, die Hemisphären sind rudimentär vorhanden.

Die Fissura interhemisphärica ist im hinteren Teil angedeutet, jedoch niemals vollständig ausgebildet. Der Neokortex überschreitet kontinuierlich die Mittellinie. Bulbus und Tractus olfactorius fehlen meist, sind aber in einigen Fällen vorhanden. Vom Corpus callosum ziehen einige Fasern über die Mittellinie, ohne ein erkennbares Bündel zu bilden.

Da in den Fallbeschreibungen die Gesichtsmißbildungen meist nicht deutlich genug geschildert werden, können in dieser Gruppe keine sicheren Angaben darüber gemacht werden. Die Nase ist meist breit und flach. Es bestehen im allgemeinen Hypotelorismus oder Trigonozephalie, außerdem Lippen- und Gaumenspalten.

Einige Patienten aus dieser Gruppe überleben die Kindheit, sind jedoch alle schwachsinnig. Die Diagnose ist klinisch nur zu vermuten. Die Sicherung der Diagnose kann erst post mortem durch die Sektion erfolgen.

3. Lobäre Holoprosenzephalie: Das Gehirn hat wonlausgeformte Lappen und meist auch eine normale Größe. Eine Fissura interhemisphärica ist immer vorhanden, kann aber im vorderen Abschnitt nur rudimentär ausgebildet sein, wenn der frontale Neokortex die Mittellinie kontinuierlich überschreitet. Bulbus und Tractus olfactorius können vorhanden sein oder auch fehlen. Das Corpus callosum kann fehlen, mangelhaft oder auch normal entwickelt sein. In einigen Fällen besteht eine Dorsalzyste, die mit dem dritten Ventrikel in Verbindung steht und sich nach oben und hinten zwischen den Hemisphären ausbreitet. Seitenventrikel und dritter Ventrikel stehen in weiter Verbindung miteinander, Occipital- und Temporalhörner sind jedoch getrennt. Die Trennung der Thalami und der Corpora striata in der Mittellinie ist unvollständig.

Es können Gesichts- und Nasenmißbildungen vorhanden sein,

wie Trigonocephalie, Lippen- und Gaumenspalten, Hypotelorismus. Viele Patienten dieser Gruppe haben jedoch keine auffälligen Gesichtsmißbildungen.

Die Patienten überleben in vielen Fällen die Kindheit. Manche sind schwachsinnig, einige jedoch sind geistig soweit entwickelt, daß sie selbständig leben können. Einige sind eunuchoid. Zur Festigung der Diagnose kann die Pneumenzephalographie beitragen. Die endgültige Diagnose kann nur post mortem gestellt werden.

Bei den eigenen vier Fällen finden sich ähnliche Fehlbildungen des Gehirns. Für sie sind Mikrenzephalie, Monoven-trikel, unvollständige Trennung der Frontalpole sowie der Stammganglienplatte, das Fehlen von Bulbus und Tractus olfactorius, von Balken, Fornices und Septum pellucidum charakteristisch. Darüberhinaus weist Teil 1 temporal Windungsanomalien auf, wodurch eine Variation im Verlauf der basalen Gefäße zustande kommt. bei Fall 2 liegen zusätzlich eine Anlageanomalie im Bereich der Arteria cerebri anterior und eine Kleinhirnbäumchenatrophie im Oberwurm vor, in Fall 3 finden sich eine allgemeine Unreife des Gehirns und eine ödematöse Auflockerung des Marklagers. Bei den Fällen 1 bis 3 bestehen an bezeichnenden Gesichtsmißbildungen Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten, während Fall 4 keine groben Gesichtsmißbildungen aufweist.

Es handelt sich bei diesen vier Fällen um einen mittleren Schweregrad des Mißbildungssyndroms im Sinne etwa der "semilobären Holoprosenzephalie". Fall 4 könnte man möglicherweise als lobäre Holoprosenzephalie verstehen. Bei allen Zuordnungsversuchen muß jedoch bedacht werden, daß das weite Spektrum der Holoprosenzephalie fließende Übergänge zeigt und eine schematische Einordnung nicht immer möglich ist.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In der Arbeit werden zunächst vier Fälle von Holoprosenzephalie klinisch und morphologisch eingehend beschrieben. Darauf folgt eine Übersicht über die seit 1958 in der Literatur vorgestellten Fälle. Im Zusammenhang mit den Fällen werden Fragen zur Klinik, Pathogenese, Ätiologie und Nosologie dieses seltenen Krankheitsbildes erörtert. Bei zwei von den eigenen Fällen wurden Chromosomenuntersuchungen durchgeführt. In einem Fall konnte eine Chromosomenanomalie nachgewiesen werden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Babott F.L., Binns W., Ingalls T.H.: Field studies in cycloplan malformations in sheep, Arch. environm. Health 5, 109-113, 1962
- Binns W., James L.F., Shape J.L., Thacker E.J.: Cycloplan-type malformations in lambs, Arch. Environ. Health 5, 106 1962
- Bishop K., Conolly J.M., Carter C.H., Carpenter D.G.: Holoprosencephaly, J. Pediat. 65, 406-414, 1964
- Bühler E., Bodis U., Rossier R., Stalder G.: Trisomie 13-15 mit Cebocephalie, Ann. paediat, (Basel) 199, 198-205, 1962
- Coetsier H., Orye E.: Arhinenzephalie (Afdel. Kindergeneeskunde Rijks-Univ., Gent), Maandschr. Kindergeneesk. 34, 249-259, 1966
- Conen P.E., Erkman B., Metaxotou C.: The "D"-Syndrome, Am. J. Dis. Child, 111, 236, 1966
- Cowen D., Geller L.M.: Long-term pathological effects of prenatal x-irradiation on on central nerval system in rat, J. Neuropath. and exper. Neurology 19, 188-527, 1960
- Currarino G. and Silvermann F.N.: Orbital hypotelorisme, arhinencephaly and trigonocephaly, Radiology, 74, 206, 1960
- Degenhard K.H., Loeffler: Mißbildungen des Kopfes und der Wirbelsäule S. 515ff, Trisomie-D S. 347ff in: Humangenetik. Ein kurzes Lehrbuch in 5 Bänden, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1964

Dekaban A.S. and Magee K.R.: Occurrence of neurolocical abnormalities in infants of diabetic mothers, Neurology 8,193, 1958

Dekaban Anatole: Arhinencephaly in an infant born to a diabetic mother, J. Neuropath. and exper. Neurology 18, 620-22, 1959

Dekaban A.: Arhinencephaly, Amer. Journal of. ment. Deficiency 63, 428-432, 1958

Demyer, W.: Vinblastine-induced malformations of face and nervous system in two rat-strains, Neurology, 14, 806-80, 1964

DeMyer, Palmer, Zeman: The face predicts the brain: diagnostic significance of median facial anomalies für holoprosencephaly (Arhinencephaly), Pediatrics 34,256, 1964

DeMyer W., and White P.T.: EEG in holoprosencephaly (Arhinencephaly), Archives of Neurology 11, 507-520, 1964

DeMyer W., Zeman W., Palmer C.G.: Familial alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate (report of patients with 46 chromosomes), Neurology 13,913, 1963

DeMyer, Zeman: Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, electroencephalographic and nosologic considerations Confinia neurologica 23,1-36, 1963

DeMyer W.: A 46 chromosome cebocephaly, with remarks on the relation of 13-15 trisomy to holoprosencephaly (arhinencephaly), Annales paediatrici 203,169, 1964

- Dietrich H.: Klinisch-röntgenologischer Fall von cystischer Ausstülpung des Dachs des dritten Ventrikels, Balkenmangel, Porenzephalie, Hydrozephalie und Riesenstirnhirnentknochen, Dtsche Z.f. Nervenheilkunde 167, 407-420, 1952
- Dominok G.W., Kirchmaier H.: Familiäre Häufungen von Fehlbildungen der Arhinenzephaliegruppe, Z. Kinderheilkunde 85, 19-30, 1961
- van Dyke: siehe unter V
- Erkmann B., Basrur V.R., Conen P.E.: D/D Translocation "D" - Syndrome, Report of 3 Cases, J. Pediat 67, 270, 1965
- Faint S. and Lewis F.: Presumptive deletion of the short arm of chromosome 18 in a cyclops, The human chromosome newsletter 14, 1964
- Frischknecht C., Hegner B.: Klin.-anat. Beitrag zur Frage gekoppelter Mißbildungen nach Varizelleninfektion, Acta anatomica 60, 422-462, 1965
- Gauthier G.: La dysplasie olfacto-genitale, Thesis for Doctor of Medicine Degree, University of Geneva, Springer, Berlin 1960
- Gruber J.v.: Versuche einer entwicklungsmechanischen Analyse menschlicher Kopfmißbildungen, Arch. Klaus-Stiftg 23, H. 3/4, 1948
- Hallervorden J.: Entwicklungsstörungen und frühkindliche Erkrankungen des ZNS, Handbuch inn. Med. Bd. 5, 3 Springer, Berlin 1953
- Haworth J.C., Medovy H., Lewis A.J.: Cerebrocephaly with endocrine dysgenesis, J. Pediat 59, 726, 1961

- Hicks S.P.: Developmental brain metabolism effects of cortisone, anoxia, fluoracetate, radiation, insulin, and other inhibitors of the embryo, newborn and adult. Arch.Path. 55,302, 1953
- Hinz R.L., Menking M., Sotos J.F.: Familial holoprosencephaly with endocrine dysgenesis, J.Pediat 72,81-87 1968
- Jongbloet P., H. van Winckel, Adriaenssens K., Hooft C.: Sporadic trisomy-D with translocation D/D, Helv.ped. Acta 19, 121-26, 1964
- Kakulas B.a., Rosman P.: 13-15 trisomy in 8 cases of arhinencephaly, Lancet 1965, 2,717f, 1965
- Köhn K.: Über die Arhinenzephalie, Zentralblatt allg. Pathol. 88,246, 1952
- Kumagaya K.: Growth and pathohistological study of arhinencephaly, 1. Clinical study of arhinencephalia. Appendix: interorbital distance in normal Japanese children, Acta Paediat. Jap.73, 740ff, 1969, Development and pathohistological study of arhinencephaly 2. Pathohistological study of arhinencephaly 1) Macroscopic findings and the basilar vessels Acta Paed, Jap. 73, 1739-50, 1969
- Kundrat H.: Arhinenzephalie als typische Art von Mißbildung, Graz, von Leuschner und Lubensky 1882
- Landau J.W., Barry J.M., Koch R.: Arhinencephaly J. Pediat. 62, 895-900, 1963
- Lehmann F.E.: Die embryonale Entwicklung. Entwicklungsphysiologie und experimentelle Teratologie. Handb. allg. Path. 6,1 1955
Springer, Berlin Göttingen Heidelberg

Lenz Widukind: Medizinische Genetik, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1970

Lenz W.: Cerebrale Defekte bei D1-Trisomie in: Humangenetik;
Ku. Lb. in 5 Bden, Bd 5,2, S. 374 ff
Georg Thieme Verlag 1967

Lubs H.A.Jr., Koenig E.U., Brandt I.K.: Trisomy 13-15:
a clinical syndrome, Lancet 2, 001 1961

Marburg O.: Cyclopia, Arhinencephalia and callosal defect.
Cranium bifidum anterius and telencephalo-
chisis. J. Nerv and Ment.Dis. 107,430-42, 1948

Marburg and Mettler: The nuclei of the cranial nerves in
a human case of cyclopia and arhinia, J. of
Neuropathology 2,54, 1943

Marin-Pallida M., Hoefnagel D., Benirschke K.: Anatomic
and histopathologic study of two cases of D1-
(13-15) trisomy, Cytogenetics 3,258-284, 1964

Marsch W., Gropp A., Rotthauwe H.W.: Chromosomenanomalien
bei Mißbildungssyndromen (sog. D- und E- Tri-
somesyndrom, Virchows Archiv path. Anat. 338,
111-129, 1964

Marshall u.a.: Features of 13-15 trisomy syndrome with normal
karyotype, Lancet 1, 556, 1964

Mettler F.: Congenital malformation of the brain. Critical review.
J. Neuropath. exp. Neurol. 6,98, 1947

Mettler F.A.: and Marburg O.: The diencephalon and telen-
cephalon in a human case of cyclopia and arhinia,
J. Neurop. exp. N. 2, 111-131, 1943

Miller J., Picard H.E., Alkan M.K., Warner S., Gerald P.S.:
A specific congenital brain defect (arhinencephaly)
in 13-15 trisomy, New Engl.J.Med. 268, 120-124, 1963

- Miller, Picard, Alkan, Warner, Gerald: Neurologic manifestations of 13-15 trisomy, Trans. Amer. neurol. Ass. 87, 51-58, 1962
- Miller J. and Selden R.F.: Arhinencephaly, encephalocele and 13-15 trisomy syndrome with normal chromosomes, Neurology 17, 1087-1091, 1967
- de Morsier G.: Etudes sur les dysrhapies cranioencephaliques 1. Agenesie des lobes olfactives et des commissures calleuse et anterieur. La dysplasie olfactogenitale. Schweizer Archiv Neurol. u. Psych. 74, 309-361, 1954
- Morsier G. de: La dysplasie olfactogenitale. Trois cas observes chez le veau. Essai de teratogenese, Acta neuropath. Berl. 1, 433, 1962
- Morsier G. de: Etudes sur les dysrhapies cranio-envephaliques 7. Telencephalosynapsis. Hemispheres cerebraux incompletement séparés, Psychiatria et Neurologia 141, 239-279, 1961
- Nitowski H., Sindhavananda N., Koningsberg U., Weinberg T.: Partial 18 Monosomy in the cyclops malformation, Pediatrics 37, 260, 1966
- Nowakowski H. and Lenz W.: Genetic aspects in male hypogonadism, Recent Progress Hormone Res. 17, 53-95, 1961
- Ostertag B.: Mißbildungen. Grundzüge der Entwicklung und Fehlentwicklung des ZNS. Die formbestimmenden Faktoren. Handb. spez.path. Anat. Bd. 13, 4, S. 283-362, 1956
- Verbildungen bei univentrikulärem Telenzephalon, Zyklopie-Arhinenzephalie-Gruppe. Hdbch.sp.p.an. Bd. 13, 4 S. 493-506, 1956

- Patau K., Therman E., Smith D.W., Inhorn S.L., Wagner H.P.:
Multiple congenital anomalies caused by and
extra autosome, Lancet 1,790, 1960
- Peters Gerd und Lund O.E.: Die Fehlbildungen des Zentralnervensystems in: Lehrbuch der speziellen path. Anatomie Band 3, Teil 1, S. 343-426
Zyklopie-Arhinenzephalie-Gruppe. Ebenda
S. 357-361, 1958
- Politzer G.: Arhinenzephalie bei einem menschlichen Embryo von 7 mm ganzer Länge, Z.Anat. 93, 188, 1930
- Sarma Vishnu: Ocular abnormalities of foetus with special reference to cyclopia, Brit.J.Ophth. 47, 133-202, 1963
- Schwalbe E. und Josephy H.: Die Mißbildungen des Kopfes
2. Die Zyklopie aus: Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere von E. Schwalbe, Teil 3, 1913
- Solcher Hanns: Zur Neuroanatomie und Neuropathologie der Frühfetalzeit (Untersuchungen an Gehirnen menschlicher Keimlinge einer Scheitel-Persen-Länge 13-38 cm), Springer Monographie 127, 1968
- Summit R.: Deletion of the short arm of chromosome 18, Cytogenetics 3, 201, 1964
- Therman E., Patau K., De Mars R.I., Smith D.W., Inhorn S-L.: Iso/telo-D1 mosaicism in a child with an incomplete D1 trisomy syndrome, Port.Acta biol. 7, 211-224, 1963
- Töndury G.: Normale und abwegige Entwicklung des zentralen Nervensystems im Lichte neuerer Amphibienexperimente, Schw. Arch.Neurol. 42, H.2, 1939

- Townes P.L., Dettart G.H., Hecht F., Manning J.A.: Trisomy 13-15 in a male infant. *J.Pediat.* 60, 528-532, 1962
- Uchida J.K., Mc. Rae, Wang H., Ray M.: Familial short arm deficiency of chromosome 18, concomitant with arhinencephaly and alopecia congenita. *Am. J. of Human Genetics* 17, nr.5, 410, 1965
- Unterharnscheidt Friedrich, Jachnik Dieter, Gött Hans: Balkenmangel. Springer Monographien 1968
- van Dyke H., Valdmanis A., Mann J.: Probable deletion of the short arm of chromosome 18. *Am J.Hum.Gen.*16, 364, 1964
- Wintelmann E. und Justus J.: Zwei Fälle von atypischer Arhinie mit Arhinenzephalie in Kombination mit multiplen Gesichts- und Extremitätenmißbildungen. *Zbl. allg. Path. path.Anat.* 108, 277-284, 1965
- Wisen M., DeMyer W., Campell R.: Unique angiographic and ventriculographic pattern of alobar holoprosencephaly (arhinencephaly). *Radiology* 84, 945-49, 1965
- Wright and Wagner K.: Types of subnormal development of the head from inbred strains of guinea pigs and their bearing on the classification and interpretation of vertebrate monsters. *Am.J.Anat.*54, 383-448, 1934
- Yakovlev Paul I.: Pathoarchitektonic studies of cerebral malformations. 3. Arhinencephalies (Holotelencephalies) *J. Neuropath.exp.Neurol.* 18, 22-55, 1959
- Zingesser L., Schlechter M., Gonatas N., Levy A., Wisoff H.: Agenesis of corpus callosum associated with interhemispheric arachnoid cyst. *British J. Radiology* 37, 905-909, 1964

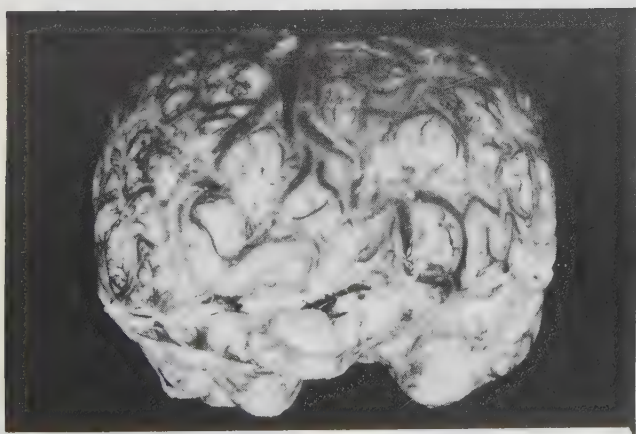
Zingesser L.H., Schlechter MM., Medina A.: Angiographic and pneumencephalographic features of holoprosencephaly. The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine 97, 561-574, 1966

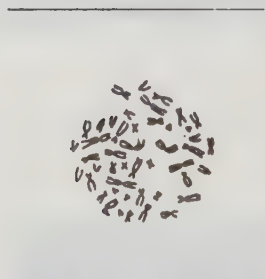
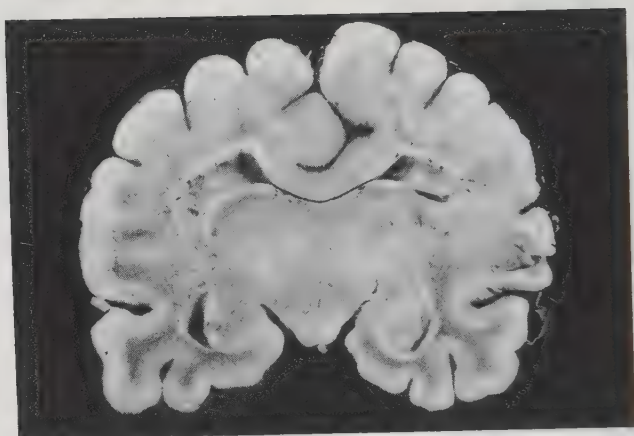
ERKLÄRUNG DER ABBILDUNGEN

- Fall 1 Abb. 1 und 2: Säugling mit Gesichtsmißbildungen
Abb. 3: Frontalansicht des Gehirns. Mikrenzephalie.
Fehlende Trennung der Frontalpole.
Abb. 4: Frontalschnitt. Fehlen von Balken, Septum pellucidum und Fornices. Gemeinsame Stammganglienplatte. Verbindung der Gyri cinguli.
Abb. 5: Chromosomenbefund. Deletion des kurzen Arms von Chromosom 18.
- Fall 2 Abb. 6 und 7: Säugling mit Gesichtsmißbildungen.
Abb. 8: Gehirn von der Basis: Fehlen von Bulbus und Tractus olfactorius.
Abb. 9: Gehirn von oben: Mikrenzephalie. Unvollständige Trennung der Frontallappen. Gedrungenes Gehirn.
Abb. 10: Frontalabschnitt. Übersicht. Markscheidenfärbung nach Woelke. Geringe Ausprägung der Vorderhörner der Seitenventrikel. Fehlen von Bulbus und Tractus olfactorius. Gemeinsame Stammganglienplatte. Mißgebildete und ineinander übergehende Gyri cinguli.
- Fall 3 Abb. 11: Frontalschnitt. Nissl-Färbung. Gemeinsame große Ventrikelhöhle. Unreife, nicht voll differenzierte Rinde.
Abb. 12: Stammganglienregion. Nissl-Färbung. Breite, wenig differenzierte gemeinsame Stammganglienplatte.
- Fall 4 Abb. 13: Frontalschnitt in Höhe des Chiasma opticum. Makroskopische Übersicht. Fehlende Vorderhörner der Seitenventrikel. Fehlen von Balken, Septum pellucidum und Fornices. Gemeinsame Stammganglienplatte. Verbindung der Gyri cinguli.

Abb. 14: Frontalschnitt in Höhe der Temporalpole.
Nissl-Färbung. Übersicht. Mangelnde Trennung
der Frontallappen.

Abb. 15: Frontalschnitt in Höhe des Corpus geniculatum
laterale. Nissl-Färbung. Übersicht. Fehlen
von Balken, Septum pellucidum und Fornices.
Gemeinsame Stammganglienplatte. Fehlbildung
im Bereich der Gyri cinguli. Relativ gute
Ausdifferenzierung der Rinde.





Untersuchtes Gewebe:

Periphere Leukozyten

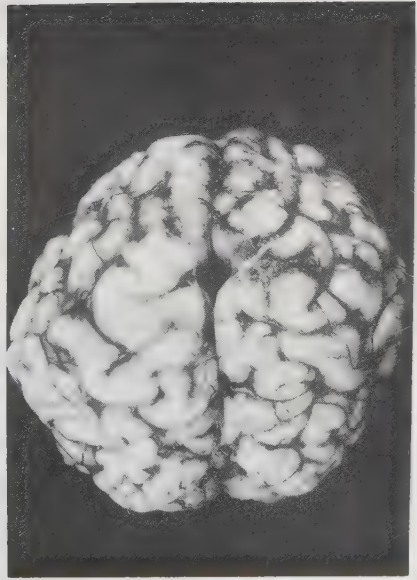
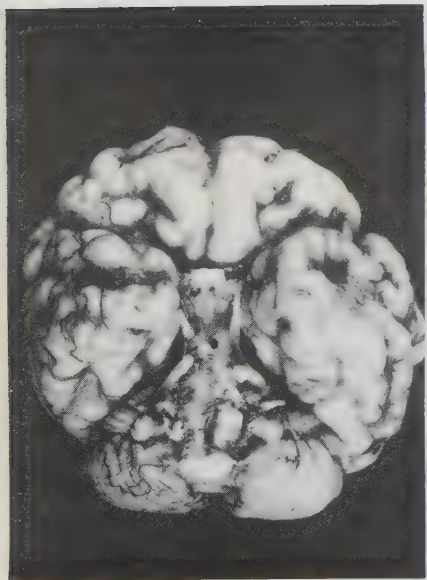
Anlaß der Untersuchung (Klinische Diagnose):

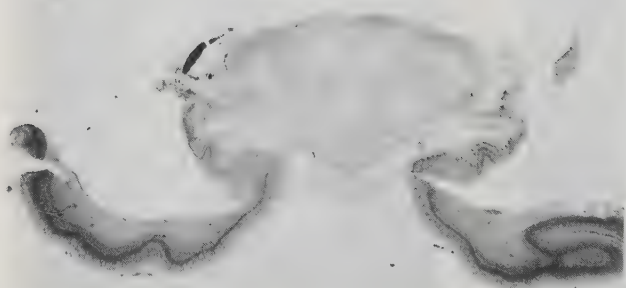
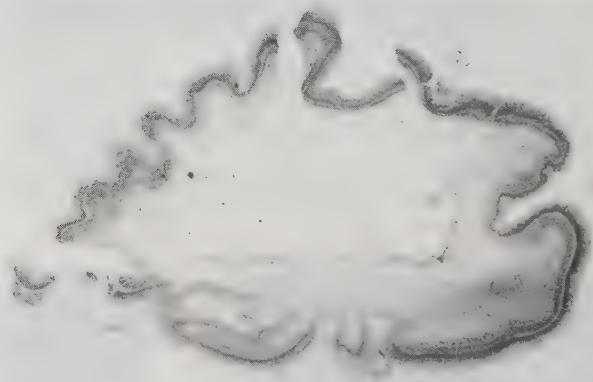
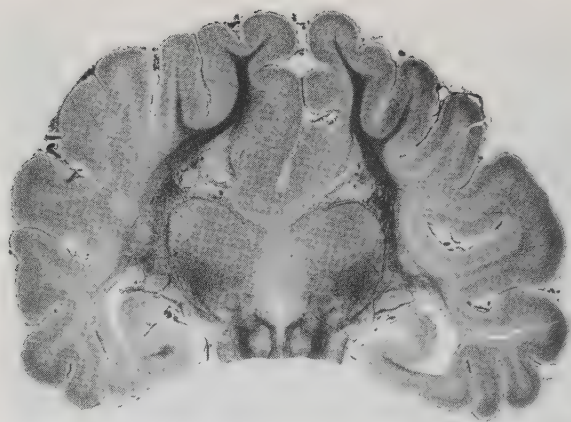
Multifokale Myelomatose

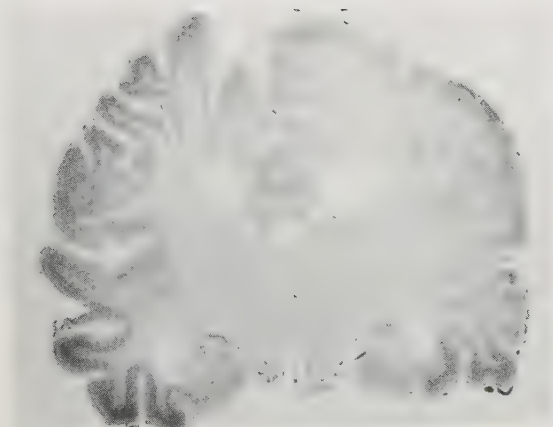
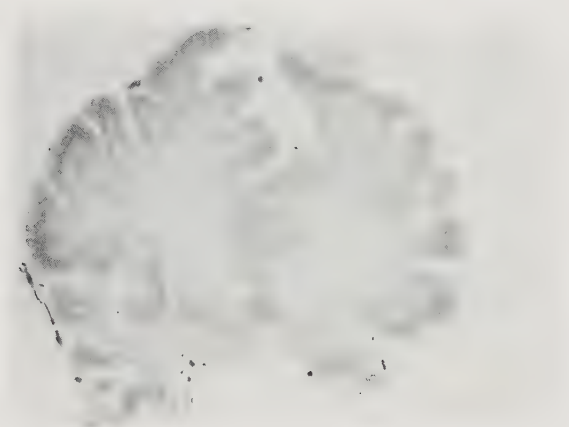
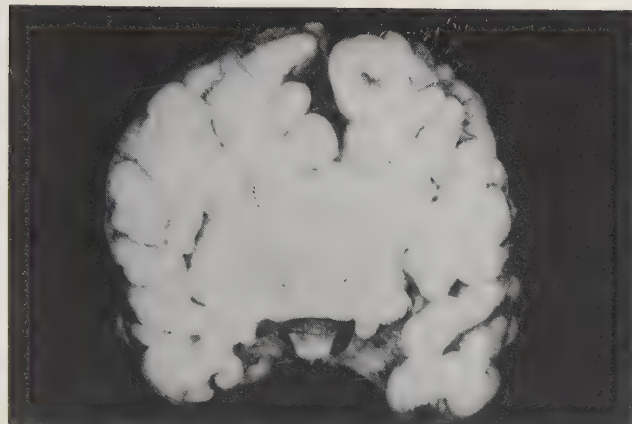
Karyotyp des Patienten: 46,XY,E₁₈P⁻;

(Idiogramm der Mitose: 71.73)









L e b e n s l a u f

Ich wurde am 26.12.1942 als drittes Kind meiner Eltern Adolf und Margarethe Schneider in Neuburg/Donau geboren. Vom fünften bis zum neunten Lebensjahr besuchte ich die Volksschule, zunächst in Neuburg, dann in Ingolstadt. Dann trat ich in das Reuchlin-Gymnasium in Ingolstadt über, wo ich 1961 das Abitur machte. In den Jahren von 1961 bis 1971 studierte ich an der Universität München Theologie und Medizin. Ich legte in beiden Fächern das Staatsexamen ab, das m edizinische im Jahre 1971. Hierauf war ich 1 Jahr lang in Kösching und Ingolstadt als Medizinalassistent tätig. Seit April 1973 bin ich im Bezirkskrankenhaus Haar als Assistenzant angestellt.

